

Humboldt-Universität zu Berlin

Dissertation

**Physiologische und anatomische Korrelate einer
Lärmschwerhörigkeit in subcortikalen
Strukturen des zentralen auditorischen Systems
in der Maus (*Mus musculus*)**

zur Erlangung des akademischen Grades doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

im Fach Biologie

an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät I

von Moritz Gröschel, geboren am 21.04 1978 in Bielefeld

Dekan: Prof. Dr. Lutz-Helmut Schön

Gutachter:

1. PD Dr. Dietmar Basta
2. PD Dr. Barbara Tzschentke
3. Prof. Dr. Rudolf Rübsamen

eingereicht: 07. Oktober 2009

Datum der Promotion: 26. Februar 2010

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sind physiologische und anatomische Auswirkungen einer Lärmexposition auf subcorticale Strukturen des zentralen auditorischen Systems zu unterschiedlichen Zeitpunkten posttraumatisch untersucht worden. Dabei sollte zwischen akuten (TTS-Gruppe) und langfristigen Effekten (PTS-Gruppe) unterschieden werden. Normalhörende Mäuse wurden für 3 Stunden mit einem Bandrauschen (5-20 kHz) bei 115 dB SPL beschallt und mittels Hirnstammaudiometrie der Hörverlust bestimmt. In der TTS- und der PTS-Gruppe lag im Vergleich zur Kontrolle eine signifikante Hörschwellenverschiebung mit einem höheren Hörverlust in der TTS-Gruppe vor.

Zur Untersuchung zentraler Veränderungen wurden neuronale Spontanaktivitäten mittels Einzelzellableitungen im Hirnschnitt ermittelt. Weiterhin sind histologisch die Zelldichten in den Versuchsgruppen bestimmt worden. Außerdem wurde ein manganverstärktes MRT durchgeführt, um die calciumabhängige Aktivität darzustellen. Die untersuchten auditorischen Strukturen waren der Nucleus cochlearis (CN), der inferiore Colliculus (IC) und der mediale Kniehöcker (MGB). Die Ergebnisse zeigen, dass es einen Unterschied in den akuten und langfristigen Auswirkungen einer Lärmexposition gibt. In der TTS-Gruppe sind ausschließlich die Kerngebiete des CN im Hirnstamm betroffen, was auf direkte Einwirkungen der Lärmexposition hindeutet und eine akute toxische Exzitation im Gewebe auslösen kann. In der PTS-Gruppe treten physiologische und anatomische Veränderungen in höheren Strukturen der Hörbahn auf. Dabei kann es sich sowohl um späte direkte Lärmauswirkungen als auch um plastische Vorgänge handeln, ausgelöst durch die lärminduzierte Deprivation. Einerseits kommt es zu einem dramatischen Zellverlust in den untersuchten Gebieten. Zum anderen steigt die calciumabhängige Aktivität in einigen Strukturen stark an. Dies kann sowohl durch veränderte neuronale Aktivitätsmuster, aber auch durch neuroplastische und neurodegenerative Prozesse bedingt sein.

Schlagerworte: Lärminduzierter Hörverlust, zentrales auditorisches System, temporäre Hörschwellenverschiebung, permanente Hörschwellenverschiebung

Summary

In the present study, noise-induced physiological and anatomical changes in subcortical structures of the central auditory system were investigated at different posttraumatic stages. Thus, it should be distinguished between acute (TTS group) and long-term (PTS group) effects of noise damage. Normal hearing mice were exposed to a band noise (5-20 kHz) for 3 hours at 115 dB SPL. Auditory brainstem responses were measured to determine the produced hearing loss. A significant threshold shift was detectable in the TTS as well as in the PTS group. This effect was greater in TTS animals.

To investigate central changes, neuronal spontaneous activities were recorded from single units in brain slices. Further, cell densities were determined by histological techniques. In addition, calcium dependent activity was measured using manganese enhanced MRI. Investigations were carried out in central auditory structures of the cochlear nucleus (CN), the inferior colliculus (IC) and the medial geniculate body (MGB).

The results demonstrate a difference in acute and long-term effects of noise exposure. In the TTS group, only the CN in the brainstem was affected, indicating a direct noise impact leading to acute excitotoxicity. In the PTS group, physiological and anatomical changes could also be observed in higher structures of the auditory pathway. The effects can be related to long-lasting noise damage as well as neural plasticity caused by deprivation of auditory input. The results show a dramatic cell loss within the investigated structures. Further, there is an increase in calcium dependent activity in several auditory brain regions which can be caused by changes in neuronal activity patterns, neuroplasticity and neurodegenerative processes.

Keywords: noise induced hearing loss, central auditory system, temporary threshold shift, permanent threshold shift

Inhaltsverzeichnis

Seite

ZUSAMMENFASSUNG	II
SUMMARY	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	VII
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	VIII
1 EINLEITUNG	1
1.1 Anatomie und Physiologie des zentralen auditorischen Systems beim Säuger	1
1.1.1 Nucleus cochlearis.....	3
1.1.2 Superiorer Olivenkomplex.....	5
1.1.3 Lateraler Lemniscus	5
1.1.4 Inferiorer Colliculus	6
1.1.5 Corpus geniculatum mediale (medial geniculate body, MGB)	7
1.1.6 Auditorischer Cortex	8
1.1.7 Extralemniscale Bahn	9
1.1.8 Efferente Projektionen.....	10
1.1.9 Frequenzselektivität und Tonotopie.....	10
1.2 Pathophysiologische Grundlagen von Fehlfunktionen und Auswirkungen von Schädigungen im auditorischen System	13
1.2.1 Periphere Effekte	13
1.2.1.1 Presbycusis.....	13
1.2.1.2 Induzierter Hörverlust	14
1.2.2 Zentrale Effekte	18
1.2.2.1 Presbycusis.....	19
1.2.2.2 Induzierter Hörverlust	19
1.3 Fragestellung und Ziele der Arbeit.....	27
2 MATERIAL UND METHODEN	29
2.1 Versuchstiere	29

2.2	Präexperimentelle Behandlung der Versuchsgruppen	29
2.3	Bestimmung der frequenzspezifischen Hörschwelle mittels akustisch evozierter Hirnstammaudiometrie.....	31
2.4	Elektrophysiologische Einzelzellableitungen im Hirnschnitt <i>in vitro</i>	32
2.5	Histologische Bestimmung von Zelldichten.....	36
2.6	Untersuchung calciumabhängiger neuronaler Aktivität mittels manganverstärkter Magnetresonanztomographie (MEMRI)	39
3	ERGEBNISSE	43
3.1	Bestimmung der frequenzspezifischen Hörschwelle mittels akustisch evozierter Hirnstammaudiometrie.....	43
3.2	Elektrophysiologische Einzelzellableitungen im Hirnschnitt <i>in vitro</i>	47
3.3	Histologische Bestimmung von Zelldichten.....	53
3.4	Untersuchung calciumabhängiger neuronaler Aktivität mittels manganverstärkter Magnetresonanztomographie (MEMRI)	58
4	DISKUSSION	63
4.1	Bestimmung der frequenzspezifischen Hörschwelle mittels akustisch evozierter Hirnstammaudiometrie.....	63
4.2	Elektrophysiologische Einzelzellableitungen im Hirnschnitt <i>in vitro</i>	65
4.3	Histologische Bestimmung von Zelldichten.....	68
4.4	Untersuchung calciumabhängiger neuronaler Aktivität mittels manganverstärkter Magnetresonanztomographie (MEMRI)	72
4.5	Hypothesen zur Entstehung physiologischer und histologischer Veränderungen nach lärminduziertem Hörverlust auf der Basis der vorliegenden Ergebnisse.....	76
5	AUSBLICK.....	81
	LITERATURVERZEICHNIS	83

DANKSAGUNG	104
SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	105
PUBLIKATIONSLISTE	106

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abb. 1: Schematische Darstellung der zentralen aufsteigenden Hörbahn mit den Hauptprojektionen	3
Abb.2: Transversalschnitte aus dem Atlas des Mausgehirns	34
Abb.3: MRT-Transversalbild des Mauskopfes	41
Abb. 4: Beispiel für Einzelmessungen der auditorisch evozierten Hirnstammpotentiale	45
Abb. 5: Darstellung des frequenzspezifischen mittleren relativen Hörverlusts.....	46
Abb. 6: Aufnahme eines spontanaktiven CN-Neurons	47
Abb. 7: Mittlere Spontanaktivitäten der Neurone	49
Abb. 8: Ableitort und Spontanaktivität der Neurone.....	51
Abb. 9: Spontanaktivitäten der Neurone je Kerngebiet und Versuchsgruppe	52
Abb. 10: Beispielausschnitte der untersuchten Kerngebiete eines Normaltieres....	54
Abb. 11: Mittlere relative Zellzahl der Kontroll- und Versuchsgruppen	57
Abb. 12: Transversale MEMRI-Bilder des Mauskopfes.....	58
Abb. 13: Beispiel einer manganverstärkten MRT-Aufnahme.....	59
Abb. 14: Veränderung der calciumabhängigen neuronalen Aktivität	61
Abb. 15: Relatives Hirnvolumen	62

Abkürzungsverzeichnis

AAF	Anteriores auditorisches Feld
AC	Auditorischer Cortex
ACSF	Artifizielle Cerebrospinalflüssigkeit
AI	Primärer auditorischer Cortex
AII	Sekundärer auditorischer Cortex
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure
AN	Auditorischer Nerv
ATP	Adenosin-Tri-Phosphat
AVCN	Anteriorer VCN
BERA	Brainstem evoked response audiometry (evozierte Hirnstammaudiometrie)
BIC	Brachium des IC
Cb	Cerebellum
CC	Corpus callosum
CF	Charakteristische Frequenz
CN	Nucleus cochlearis
DC	Dorsaler IC
DCN	Dorsaler CN
DCN HF	Hochfrequenter DCN
DCN LF	Tieffrequenter DCN
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DNLL	Dorsaler Nucleus des LL
GABA	γ -Aminobuttersäure
GAP-43	Growth associated protein 43
GPX	Glutathionperoxidase
IC	Inferiorer Colliculus
ICC	Zentraler IC
ICX	Externer IC
IHC	Innere Haarzelle
KG	Körpergewicht
LL	Lateraler Lemniscus

LSO	Lateraler SOC
LTD	Long term depression
LTP	Long term potentiation
MEMRI	Manganese enhanced magnetic resonance imaging (manganverstärktes MRT)
MGB	Corpus geniculatum mediale (Medial geniculate body)
MGBd	Dorsaler MGB
MGBm	Medialer MGB
MGBv	Ventraler MGB
(f)MRT	(funktionelle) Magnetresonanztomographie
MSO	Medialer SOC
NIHL	Noise induced hearing loss (lärminduzierter Hörverlust)
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMRI	Naval Medical Research Institute
OHC	Äußere Haarzelle
PAF	Posteriores auditorisches Feld
PBS	Phosphate Buffer Solution
PFA	Paraformaldehyd
PTS	Permanent threshold shift (permanente Hörschwellenverschiebung)
PVCN	Posteriorer VCN
ROI	Region of Interest
SC	Superiorer Colliculus
SOC	Superiorer Olivenkomplex
SOD	Superoxiddismutase
SPL	Sound pressure level
TTS	temporary threshold shift (temporäre Hörschwellenverschiebung)
VCN	Ventraler CN
VNLL	Ventraler Nucleus des LL

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit soll die akuten, temporären und längerfristigen, permanenten Auswirkungen einer Lärmexposition in zentralen auditorischen Strukturen in der Maus untersuchen. Es werden plastische physiologische und anatomische Effekte beleuchtet und deren zugrunde liegende Mechanismen diskutiert. Es geht dabei vor allem um die Frage, welchen Zeitverlauf pathologische Veränderungen nehmen, um daraus Rückschlüsse auf potentielle Interventionsmöglichkeiten zur Vermeidung oder Verringerung eines Hörverlusts ziehen zu können. Im Folgenden wird zunächst die Anatomie und Physiologie der untersuchten Strukturen beschrieben. Weiterhin wird der bisherige Forschungsstand betrachtet, wobei neben den zentralen auch die beteiligten peripheren Veränderungen dargestellt sind, die als Folge einer Hörschädigung auftreten.

1.1 Anatomie und Physiologie des zentralen auditorischen Systems beim Säuger

Das zentrale auditorische System spielt in der Wahrnehmung und Verarbeitung akustischer Signale eine große Rolle. Entgegen früherer Annahmen sind es in großem Umfang die zentralen und nicht ausschließlich die peripheren Strukturen, die insbesondere bei pathologischen Prozessen zum Tragen kommen.

Das auditorische System besteht aus den aufsteigenden (afferenten) und absteigenden (efferenten) Systemen. Bei den aufsteigenden Systemen unterscheidet man die klassische, lemniscale und die extralemniscale Hörbahn (Rouiller, 97). Die lemniscale Bahn stellt das tonotop organisierte System dar, es liegt ein klares Frequenztoning vor und die Neurone sind anatomisch nach ihrer Frequenzselektivität angeordnet.

Die aufsteigende Hörbahn besitzt drei Hauptkerne und diverse weitere Nuclei, in denen die aufsteigenden Nervenfasern synaptische Verknüpfungen ausbilden. Der auditorische Nerv (AN) führt vom Corti-Organ zum Nucleus cochlearis (CN) im

Hirnstamm und ist auf alle drei Untereinheiten dieses Kerns verschaltet. Von dort führen die Hauptprojektionen in drei Fasertrakten in die gegenüberliegende Hemisphäre zum zentralen Kern des inferioren Colliculus (ICC) im Mittelhirn (Tectum), der wiederum zum thalamischen Corpus geniculatum mediale (medialer Kniehöcker, MGB) projiziert. Der primäre auditorische Cortex (AI) erhält seine Eingänge vor allem vom MGB und verschaltet wiederum auf höhere Areale und stellt Verbindungen zu anderen kortikalen Gebieten her. Interhemisphärische Projektionen bestehen auf nahezu allen Ebenen des auditorischen Systems und dienen unter anderem dem Richtungshören (Møller, 06).

Der auditorische Nerv ist Teil des achten Hirnnervs und besitzt beim Menschen ungefähr 30000 Fasern, die als Typ I und Typ II bezeichnet werden (Ryugo, 92). Die Typ I-Fasern stammen von den inneren Haarzellen und terminieren auf den Zellen des CN. Die Varianz der Faserdicke im AN ist gering, was auf eine zeitliche Kohärenz der eingehenden Nervenimpulse im CN hindeutet und für die Diskriminierung komplexer Geräusche von Bedeutung sein könnte (Spoendlin und Schrott, 89). Die Terminalien der Typ II-Fasern, die ihren Ursprung an den Synapsen der äußeren Haarzellen haben, sind vor allem im dorsalen CN (DCN) zu finden. Sie machen nur 1% der gesamten Nervenfasern im Hörnerv aus, wobei ihre genaue Funktion noch nicht geklärt ist (Ota und Kimura, 80).

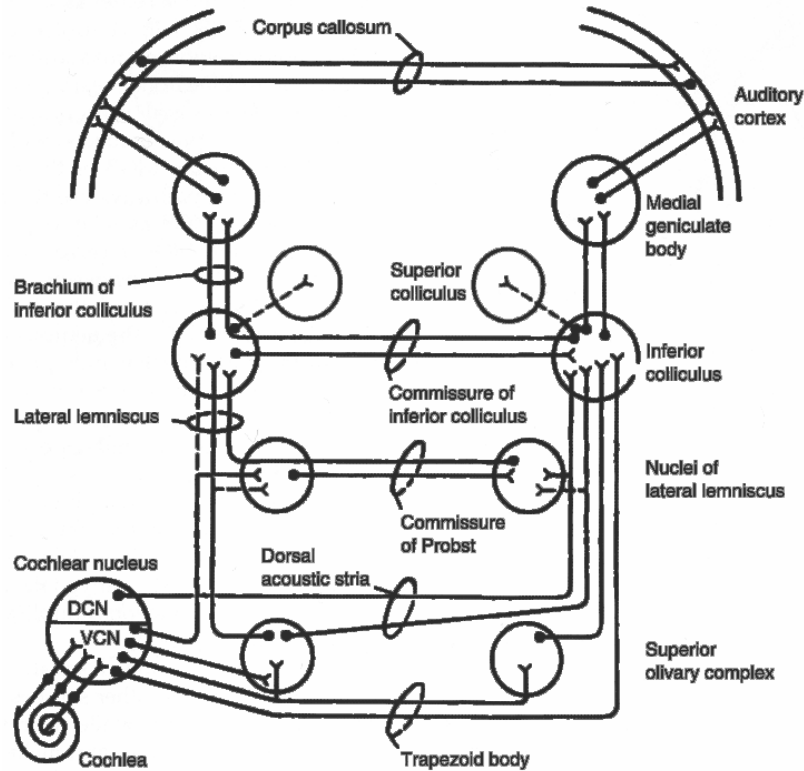


Abb. 1: Schematische Darstellung der zentralen aufsteigenden Hörbahn mit den Hauptprojektionen. (Møller, 06)

1.1.1 Nucleus cochlearis

Die erste Schaltstation in der aufsteigenden Hörbahn ist der CN. Dieses Areal zwischen Medulla und Pons erhält ipsilaterale Eingänge der Cochlea. Er besteht aus drei Untereinheiten, dem dorsalen CN (DCN), dem posterioren ventralen CN (PVCN) und dem anterioren ventralen CN (AVCN). Vor Erreichen des CN gabelt sich jede Hörnervenfaser an zwei Stellen (Brugge und Geisler, 78).

Jede Untereinheit des CN erhält cochleotop (tonotop) Informationen der inneren Haarzellen (IHC's), wodurch die räumliche Anordnung der Cochlea über den Hörnerven im CN erhalten bleibt (Brawer et al., 74). Die Divergenz der auditorischen Informationen im CN ist die erste Stufe in der parallelen Weiterleitung und Verarbeitung, wie sie in der aufsteigenden Hörbahn erhalten bleibt (Brugge, 92). Anatomisch wurde eine Vielzahl von Neuronentypen im CN identifiziert, beispielsweise Fusiform-, Giant-, Cartwheel-, Radial- und Multipolarzellen. Physiologisch werden CN-Neurone nach ihren Antworteigenschaften

charakterisiert, z. B. aufgrund ihrer Spontanaktivität, ihres Antwortverhaltens nach akustischer Stimulation, ihrer charakteristischen Frequenz oder der Form ihrer frequenz- und intensitätsspezifischen Tuningkurven. Es gibt in allen CN-Untereinheiten sowohl exzitatorische als auch inhibitorische Neurone, wobei bei den exzitatorischen noch in spontanaktive und nicht spontanaktive Zellen unterschieden wird (Rhode und Greenberg, 92). Exzitatorische Neurotransmitter im auditorischen Hirnstamm sind hauptsächlich Glutamat und Aspartat, während als inhibitorische Transmitter vor allem GABA und Glycin fungieren (Godfrey et al., 88). Im CN befinden sich unter anderem auch inhibitorische Interneurone, welche in der Lage sind, die exzitatorische Reizfortleitung in andere Hirngebiete zu unterdrücken (Zheng und Voigt, 06b). Während der VCN fast ausschließlich auditorische Eingänge erhält, gibt es im DCN darüber hinaus multimodale Innervationen aus anderen Hirnregionen (Ferragamo und Oertel, 01).

Bereits auf Ebene des CN liegen binaurale Interaktionen über direkte interhemispherische Projektionen vor, wodurch es zu exzitatorischen und inhibitorischen Antworten nach contralateraler Stimulation kommt (Shore et al., 92; Sumner et al., 05).

Die Neurone des CN projizieren über nachgeschaltete Hirnstammareale, den superioren Olivenkomplex (SOC) und den lateralen Lemniscus (LL), aber auch direkt zum zentralen Kern des inferioren Colliculus (ICC). Diese parallele Verarbeitungsstruktur hat zur Folge, dass akustische Information in unterschiedlicher Weise transformiert und binaural integriert wird. Dadurch können bestimmte Eigenschaften der Signale diskriminiert und extrahiert werden, wodurch eine weitere, komplexe Verarbeitung ermöglicht wird (Irvine, 92).

Der CN ist bei kleineren Säugetieren eine prominentere Struktur als beim Menschen. Drei Fasertrakte projizieren in drei Striae vom CN zum inferioren Colliculus (IC). Die dorsale „Stria of Monaco“ stammt aus dem DCN, die intermediale „Stria of Held“ hat ihren Ursprung im PVCN und der ventrale Trapezkörper bildet die Verbindung vom AVCN. Auf der gegenüberliegenden Seite bilden sie den LL, einen Fasertrakt, der in den ICC führt. Einige Fasern des AVCN, PVCN und auch des DCN ziehen zum ipsilateralen ICC, ohne die Hemisphären zu kreuzen. Neurone des PVCN erreichen den ipsilateralen ICC teilweise auch über den contralateralen dorsalen Nucleus des lateralen Lemniscus

(DNLL). Der ventrale VCN sendet außerdem Fasern zu motorischen Kernen (direkt und über den SOC), die den akustischen Mittelohrreflex auslösen (Margolis, 93).

1.1.2 Superiorer Olivenkomplex

Der superiore Olivenkomplex (SOC) im Hirnstamm wird in einen lateralen (LSO) und einen medialen (MSO) Kern unterteilt, die über die drei Striae (speziell der MSO) beidseitig Eingänge vom CN erhalten. Dabei kann es sich um kollaterale Projektionen oder um synaptische Unterbrechungen der Fasern zum lateralen Lemniscus handeln. Der SOC erhält Eingänge von beiden Cochleae. Über den Vergleich von Zeit- (im MSO) und Intensitätsunterschieden (im LSO) ankommender Signale der beiden Ohren sind diese Kerne am Richtungshören beteiligt (Moore, 87). Außerdem führt eine Aktivierung des SOC zu einer Optimierung des Dynamikbereichs von Neuronen in höheren auditorischen Strukturen (vermutlich indirekt über die Veränderung der Kontraktilität der äußeren Haarzellen (OHC's)) und einer damit verbundenen Erhöhung des Signal-Rausch-Verhältnisses, wodurch eine Verbesserung der Diskriminierungsfähigkeit von Signalen speziell im Störgeräusch erreicht wird (Seluakumaran et al., 08).

1.1.3 Lateraler Lemniscus

Der laterale Lemniscus (LL) ist der prominenteste Fasertrakt des auditorischen Systems. Der LL enthält Axone aus allen Regionen des CN und aus dem SOC und führt nach Kreuzung der Hemisphären zum contralateralen ICC. Dadurch sind Fasern zweiten, dritten und sogar vierten Grades vorhanden, die zum Teil auch in den dorsalen oder ventralen Nucleus des lateralen Lemniscus (DNLL und VNLL) ziehen und von dort in den ICC. Im VNLL sind einige Neurone unterbrochen, die von den Octopus-Zellen des contralateralen PVCN stammen. Während der DNLL Eingänge von beiden Ohren erhält und somit am binauralen Hören beteiligt ist, erhält der VNLL hauptsächlich Input des contralateralen Ohres. Einige Axone des DNLL kreuzen wiederum die Mittellinie über die „Commissure of Probst“ und terminieren im ipsilateralen ICC (Møller, 06).

1.1.4 Inferiorer Colliculus

Der inferiore Colliculus (IC) ist im Mittelhirn caudal zum superioren Colliculus (SC) lokalisiert. Er ist die Schaltstelle, in der sämtliche auditorische Information der aufsteigenden Hörbahn weitergeleitet wird. Der inferiore Colliculus wird in einen zentralen (ICC), einen externen Bereich (ICX) und den dorsalen Cortex (DC) gegliedert (Ehret und Romand, 97). Die Zellen des ICC stellen eine Relais-Station des lemniscalen Systems zum MBG dar und sind für die Informationsweiterleitung von den Hirnstammregionen zum Vorderhirn verantwortlich (Irvine, 92). Der ICC weist eine deutlichere laminäre Struktur auf als die übrigen auditorischen Kerngebiete, die mit der Anordnung der Isofrequenzen einhergeht (Rockel und Jones, 73).

Die Eingänge erhält der ICC vom lateralen Lemniscus. Der ICC steht mit dem der anderen Seite in Verbindung. Diese Verknüpfung hat eine Funktion beim Richtungshören, basierend auf den Schallintensitätsdifferenzen an beiden Ohren (Ehret und Romand, 97). Der IC erhält danach aufsteigende inter- und intrahemispherische Eingänge als auch absteigende Projektionen vom Cortex. Diese unterschiedlichen Informationen werden integriert, wodurch dem IC eine bedeutende Funktion als auditorische Schaltstelle zwischen Hirnstamm und Vorderhirn zukommt. Exzitatorische und inhibitorische Einflüsse modulieren die neuronalen Eigenschaften, wodurch der Arbeitsbereich des gesamten Systems je nach Situation angepasst wird (Casseday et al., 02).

Die neuronalen Antworteigenschaften im IC ähneln denen im CN, es gibt Zellen, die nur bei Stimulusbeginn reagieren (onset responses) und solche, die auf anhaltende Reize langfristige Reaktionen zeigen (sustained responses) (Ehret und Moffat, 84). Die Komplexität der Verarbeitung auditorischer Information nimmt im IC zu, einzelne Neurone erhalten konvergente exzitatorische und inhibitorische Eingänge (Nelson und Erulkar, 63). Weiterhin gibt es im ICC Neurone (gating-Neurone), deren Aktivierung nur in einem kurzen Zeitintervall nach Veränderung der Membraneigenschaften (feedforward-Inhibition) möglich ist und die damit in der Lage sind, zeitlich relevante Information in akustischen Signalen (z.B. Koinzidenz in Formanten) zu detektieren (Basta und Vater, 03).

Der ICX und der DC gehören zur extralemniscalen Hörbahn und besitzen im Gegensatz zum ICC keine tonotope Organisation und die Neurone weisen ein sehr breites Frequenztuning auf (Rouiller, 97).

1.1.5 Corpus geniculatum mediale (medial geniculate body, MGB)

Die thalamischen Areale, welche die Informationen vom IC zum auditorischen Cortex verschalten, befinden sich im Corpus geniculatum mediale (MGB). Die Neurone des IC projizieren zum MGB im Thalamus und besitzen dort Synapsen. Die Eingangsneurone des MGB enden im ventralen Teil des Kerns und kommen aus dem Brachium des inferioren Colliculus (BIC). Die Anzahl der Fasern, die den MGB innervieren, erhöht sich im Vergleich zum Hörnerv um den Faktor 10 und zeigt die komplexe Weiterverarbeitung des Signals an. Der MGB erhält außerdem Eingänge vom thalamischen Nucleus reticularis (RE), der in der Lage ist, die Erregbarkeit der MGB-Neurone zu steuern (Winer, 92). Der MGB wird in drei Untereinheiten unterteilt: den ventralen (MGBv), den dorsalen (MGBd) und den medialen (MGBm) Bereich (Winer et al., 99a). Der MGBv gehört dabei zum lemniscalen, tonotop organisierten Pfad, wobei die tonotope Struktur vor allem bei der Katze gezeigt wurde (Imig und Morel, 85). Die Neurone in diesem tonotop organisierten Bereich zeigen ein sehr schmales Frequenztuning mit einer inhibitorischen Umgebung auf. Dagegen antworten die Neurone im medialen und dorsalen MGB (MGBm und MGBd), welche beide keine tonotope Organisation aufweisen, auf sehr viel breitere Frequenzbereiche. Auch die Latenzen der neuronalen Antworten in diesen Gebieten sind erhöht (Aitkin, 73; Calford, 83). Der MGBm ist die thalamische Schaltstation der extralemniscalen auditorischen Bahn und erhält neben auditorischen auch weitere, multimodale Eingänge. Im MGB wird die auditorische Information sowohl afferent als auch efferent moduliert und zum auditorischen Cortex weitergeleitet. Im Gegensatz zu anderen Sinnesmodalitäten liegen im auditorischen System auf der Ebene des Mittelhirns (IC) und des Thalamus (MGB) exzitatorische (glutamaterge) und inhibitorische (GABAerge) Eingänge vor (Smith und Spirou, 02).

Der MGBv bekommt Eingänge des ipsilateralen Ohres über den ICC. Die MGB's der beiden Seiten besitzen keine direkten Verbindungen zueinander (Winer, 92).

1.1.6 Auditorischer Cortex

Der auditorische Cortex (AC) ist eine Struktur im Neocortex mit einer Vielzahl interner Verknüpfungen, die auf die Komplexität der neuronalen Verarbeitung auditorischer Information hindeuten. Der AC liegt bei den meisten Tieren an der Cortexoberfläche und ist daher gut zugänglich. Bei Primaten und Menschen hingegen liegt er tief im Temporallappen, was zur Folge hat, dass sich die Erforschung dieser Strukturen schwieriger gestaltet und daher nicht so weit fortgeschritten ist wie beispielsweise bei Nagern und Katzen (Møller, 06). Der auditorische Cortex wird in mehrere Regionen unterteilt. Der primäre auditorische Cortex (AI) und das posteriore auditorische Feld (PAF) erhalten Eingänge vom ventralen MGB, während das anteriore auditorische Feld (AAF) Eingänge des dorso-medialen MGB erhält (Diamond, 79; Winer et al., 99b). Zur weiteren Verarbeitung führen Fasertrakte vom AI zu anderen Regionen des auditorischen Cortex und in angrenzende cortikale Gebiete, in denen Integration verschiedener sensorischer Information stattfindet und Verschaltungen mit nicht-sensorischen Strukturen vorliegen (Code und Winer, 85; Winguth und Winer, 86). Über einen prominenten Fasertrakt im Corpus callosum (CC) findet eine interhemisphärische Kommunikation zwischen den Cortex-Regionen statt (Clarke et al., 95). Die Axone des MGB projizieren hauptsächlich in die Schicht IV des sechsschichtigen AI. Dabei projiziert ein MGB-Neuron auf bis zu 5000 cortikale Neurone. Es gibt inhibitorische und exzitatorische horizontale Projektionen im Cortex. Die Ausgangszellen in Schicht IV und V besitzen wiederum Verbindungen zu Zellen im MGB und im IC, wobei diese Zellen Informationen von mehreren Hundert Neuronen integrieren (Studien an Primaten) (Brodal, 98). Neurone der Schicht III leiten Information in den sekundären auditorischen Cortex (AII), zum posterioren ectosylvischen Areal und zum contralateralen AI weiter. Die Verschaltung mit anderen Sinnesmodalitäten findet in Strukturen statt, die hierarchisch über dem AI liegen. Dort sind Neurone mit multimodalen Antworteigenschaften vorhanden. Multimodale Integration und die Verschaltung mit Arealen, die intrinsische Mechanismen steuern, findet in den Assoziationscortices statt, die den größten Anteil am Neocortex ausmachen und eine übergeordnete Verarbeitungsstruktur darstellen (Winer, 92).

1.1.7 Extralemniscale Bahn

Ab der Verarbeitungsstufe des Mittelhirns aufwärts liegt eine Aufspaltung der auditorischen Bahn vor, wodurch sich neben dem klassischen, lemniscalen (tonotopen) auch ein diffuses System ergibt (Irvine, 92). Diese extralemniscale aufsteigende Bahn besitzt im Gegensatz zur lemniscalen Bahn keine cochleotopische Organisation. Die Projektionen führen über den ICX und DC und den MGBm und MGBd zum auditorischen Cortex, wobei die Afferenzen in kortikalen Bereichen außerhalb der lemniscalen Bahn terminieren. Die thalamischen Projektionen verlaufen größtenteils direkt zum AII und zum Assoziationscortex ohne Einbindung des AI. Darüber hinaus gibt es Verbindungen vom auditorischen Thalamus zur Amygdala (Møller, 06). Die beteiligten Strukturen weisen ein sehr breites Frequenz-tuning und hohe Latenzzeiten auf und scheinen darüber hinaus von anderen Sinnesmodalitäten aktiviert zu werden. Sie haben Verbindungen zu nichtauditorischen Cortexgebieten, was eine komplexe Verarbeitung auditorischer Informationen darstellen könnte, bei der Modalitäten wie Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis und motorische Steuerung berücksichtigt werden (Pandya und Yeterian, 84). Die extralemniscale Hörbahn unterscheidet sich von dem lemniscalen Pfad weiterhin durch eine stärkere multisensorische Innervation in subkortikalen Arealen. Sie sind durch akustische sowie andere sensorische Eingänge (somatosensorisch, visuell) erregbar und stehen mit Kerngebieten in Verbindung, die für die motorische Innervation und Kontrolle unter anderem von Augen- und Kopfbewegungen verantwortlich sind oder beim Richtungshören eine wesentliche Rolle spielen (Agmon-Snir et al., 98; Aitkin et al., 94; Aitkin, 86; Blum et al., 79).

Die extralemniscale Bahn ist vor allem während der Entwicklung aktiv und im adulten Stadium inaktiv (Møller und Rollins, 02). Des Weiteren wurde beobachtet, dass Aktivierungsänderungen im Zusammenhang mit bestimmten klinischen Symptomen wie Tinnitus und Hyperacusis auftreten (Møller et al., 92).

1.1.8 Efferente Projektionen

Die absteigende auditorische Bahn ist sehr viel weniger erforscht als die aufsteigende Bahn. Allgemein werden zwei Pfade unterschieden: der corticofugale und der corticocochleäre (Harrison und Howe, 74), die auch als reziprok zur aufsteigenden Bahn gesehen werden können. Der corticofugale Pfad führt aus der Schicht IV und V des AI in den ipsilateralen medialen MGB (Winer et al., 01; Winer und Prieto, 01). Es findet eine Top-Down-Reorganisation im adulten auditorischen System statt, die auf äußeren Einflüssen und deren Verhaltensrelevanz für das Individuum beruht. Dabei führen Veränderungen im auditorischen Cortex, ausgelöst durch einen veränderten Input, zu einer Regulierung der neuronalen Eigenschaften untergeordneter Kerngebiete (corticofugales Feedback), um dadurch die Eingangssignale in den auditorischen Cortex entsprechend ihrer Relevanz (Fokussierung auf bestimmte Informationen) plastisch zu verändern (Suga et al., 02; Suga und Ma, 03; Suga, 08). Es handelt sich dabei vor allem um inhibitorische Projektionen, die vermutlich diskriminierende Funktionen besitzen und subcortikal neuronale Informationen unterdrücken können (Imig und Durham, 05).

Die corticocochleäre Bahn stammt aus Schicht V und innerviert bilaterale Neurone im ICX und DC (Winer et al., 98; Winer et al., 02). Von dort gibt es absteigende Projektion zum DCN und zum SOC. Der SOC wiederum innerviert die Haarzellen und deren Afferenzen in der Cochlea (olivocochleäre Projektion). Dabei verlaufen Fasertrakte vom LSO in die ipsilaterale Cochlea, während der MSO mit der contralateralen Cochlea verbunden ist (Guinan et al., 84; Warr, 92). Das erklärt auch die Beeinflussung der Antworteigenschaften einzelner Hörnervenfasern durch Stimulation der contralateralen Cochlea (Warren und Liberman, 89).

1.1.9 Frequenzselektivität und Tonotopie

Das auditorische System ist in der Lage, sehr geringe Frequenzunterschiede auflösen zu können. Beim Menschen liegt die intensitätsabhängige Schwelle bei unter einem Prozent. Das Frequenz-tuning und die Frequenzselektivität einzelner Neurone bleibt auf allen Stufen der klassischen aufsteigenden Hörbahn von der

Cochlea bis zum cerebralen Cortex erhalten (Møller, 06). Jede Hörnervenfaser wird von einer inneren Haarzelle innerviert und besitzt daher eine charakteristische Frequenz (CF), bei welcher der Schwellenwert der Aktivierung in Bezug zur Amplitude am geringsten ist. Das Frequenzband, das eine neuronale Antwort in der einzelnen Hörnervenfaser auslöst, verbreitert sich bei steigender Intensität des ankommenden Schallsignals, so dass bei höheren Schallamplituden die Zahl erregter Nervenfasern ansteigt (Evans, 72). Auf diese Weise lassen sich mittels Einzelzellableitungen Tuningkurven erstellen, so dass man bei einer ausreichenden Anzahl Nervenfasern eine spezifische Hörschwellenkurve über den gesamten Hörbereich für ein spezifisches Individuum oder eine bestimmte Spezies erstellen kann. Tuningkurven einzelner Neurone sind im niedrigen Frequenzbereich asymmetrisch in Richtung der Frequenzen unterhalb der CF und breiter als bei hohen Frequenzen (Guinan et al., 72; Møller, 69; Suga, 95). Der exzitatorische Antwortbereich einer Hörnervenfaser um eine CF ist von einem inhibitorischen Areal umgeben. Dadurch wird die neuronale Antwort auf einen Ton unterdrückt, wenn zeitgleich ein Ton präsentiert wird, dessen Frequenz sich im inhibitorischen Umfeld der Nervenfasern befindet (Sachs und Kiang, 68). Die Frequenzselektivität und die Intensitätsabhängigkeit der Antworten der Hörnervenfaser zeigen ein ähnliches Verhalten wie die Basilarmembran. Es wird deutlich, dass die Nichtlinearitäten des cochleären Verstärkers auf die Antworteigenschaften der Hörnervenfaser übertragen werden (Eggermont et al., 83; Møller, 77; Møller, 83). Die Variationen der Tuningkurven nehmen deutlich zu, je höher man in der Hierarchie des lemniscalen auditorischen Systems gelangt. Im CN ist die Frequenzselektivität des Großteils der Neurone noch ähnlich wie im Hörnerv, wobei bereits einige Variationen wie mehrere charakteristische Frequenzen (CF) auftreten (Møller, 69; Møller, 83). Im SOC, im IC und im MGB ändert sich vor allem die Frequenzschärfe, die in den meisten Fällen zunimmt. Es gibt allerdings auch Zellen, die auf ein breiteres Frequenzspektrum gute Antworten zeigen (Guinan et al., 72; Suga, 95). Die Veränderung der Form der Tuningkurven kann mit der Konvergenz mehrerer Nervenfasern auf ein Neuron (Zunahme der Konnektivität) und der dadurch bedingten Wechselwirkung inhibitorischer und exzitatorischer Eingänge auf eine Nervenzelle erklärt werden. Die Verbreiterung der Tuningkurven kann durch mehrere erregende Eingänge von Neuronen mit

unterschiedlichen CF's ausgelöst werden, eine Zunahme der Frequenzschärfe, wie sie im IC und MGB gezeigt wurde, ist vor allem eine Folge GABAerger lateraler Inhibition (Ehret und Romand, 92; Møller et al., 92).

Die tonotope Organisation, die bereits in der Cochlea vorliegt, bleibt in der gesamten lemniscalen aufsteigenden Hörbahn erhalten. Die entstehenden neuronalen Karten eines Kerngebietes können nach den abgebildeten Frequenzen anatomisch strukturiert werden, so dass benachbarte Frequenzen nebeneinander zu finden sind (ROSE et al., 59). Diese Kontinuität der Tonotopie, die während der Weiterverarbeitung bis zum cerebralen Cortex besteht, könnte eine entscheidende Rolle bei der Diskriminierung auditorischer Signale spielen. Die spezifische Organisation, insbesondere im Cortex, kann funktionell beeinflusst werden. So kann Stimulation oder Deprivation zu Veränderung synaptischer Aktivität und damit zu Long Term Potentiation (LTP) oder Long Term Depression (LTD) führen und neuronale Plastizität in Form von neuen synaptischen Verknüpfungen zur Folge haben (Cooke und Bliss, 06; Keuroghlian und Knudsen, 07). Die frequenzspezifischen Antworteigenschaften der Neurone werden durch diese Vorgänge langfristig verändert. Die synaptische Aktivität kann sowohl durch externe exzitatorische oder inhibitorische Stimulation als auch intern (z.B. über Stimulation des Nucleus basalis) reguliert werden (Engineer et al., 04; Kilgard und Merzenich, 98). Die Fähigkeit zur Plastizität bleibt im adulten Gehirn erhalten, ist aber im juvenilen Stadium während spezifischer sensibler Phasen in der Entwicklung ausgeprägter (Knudsen, 04).

1.2 Pathophysiologische Grundlagen von Fehlfunktionen und Auswirkungen von Schädigungen im auditorischen System

1.2.1 Periphere Effekte

1.2.1.1 Presbycusis

Die häufigste Form der Einschränkung des Hörvermögens, die auf pathologische Befunde in der Cochlea zurückzuführen ist, ist die Altersschwerhörigkeit (Presbycusis). Die zugrunde liegenden Mechanismen spielen ebenfalls bei einem lärmbedingten Hörverlust eine entscheidende Rolle, so dass diese hier kurz beschrieben werden sollen.

Presbycusis wird häufig als ein normaler Alterungsprozess angesehen, der an der Basis der Cochlea beginnt und sich langsam in Richtung tieferer Frequenzen ausbreitet, was vor allem daran liegt, dass dieser Bereich der Cochlea aufgrund der Verarbeitung hochfrequenten Schalls einer höheren mechanischen und energetischen Belastung unterliegt (Chen und Fechter, 03). Es kommt bei älteren Tieren und beim Menschen zur Verringerung der Blutzirkulation in der Cochlea und damit der Energie- und Sauerstoffversorgung (Prazma et al., 90; Schuknecht und Gacek, 93). Es kann eine Ischämie folgen, wodurch die Sauerstoffversorgung der Zellen abbricht. Intrazellulärer Sauerstoff spielt wiederum die entscheidende Rolle in der Elektronentransportkette der Mitochondrien. Dabei wird in mehreren Reaktionen Energie erzeugt, die zur Bildung von ATP aus ADP führt, wobei Hyperoxide als Zwischenprodukte entstehen. Bei sehr hohem Energiebedarf der Zelle erhöht sich die Aktivität der Mitochondrien derart, dass aufgrund der mangelnden Verfügbarkeit von Sauerstoff und der Ineffizienz der Mitochondrien mehr Hyperoxide entstehen, die nur unvollständig weiterverarbeitet werden (Gutteridge und Halliwell, 00; Yamane et al., 95a; Yamane et al., 95b). Unter solchen zum Teil anaeroben Bedingungen (wie im Falle einer eintretenden Ischämie) verstärkt sich dieser Prozess der Hyperoxidbildung, man spricht auch von oxidativem Stress (Henderson et al., 06). Die Hyperoxide gehören zu den reaktiven Sauerstoffspezies und reagieren mit anderen Molekülen zu freien

Radikalen, wodurch ein Ungleichgewicht zu den Antioxidantien in der Zelle entsteht, die nun nicht mehr in der Lage sind, die freien Radikale zu neutralisieren. Antioxidative Enzyme, die in den Zellen gebildet werden, sind vor allem Superoxiddismutase (SOD), Glutathionperoxidase (GPX) und Katalase (Serrano und Klann, 04). Freie Radikale besitzen eine stark schädigende Wirkung auf die Zellen, da sie Membranlipide, Proteine und DNA oxidieren und damit zerstören können (Halliwell, 92; Serrano und Klann, 04). Diese Mechanismen kommen vor allem dort vor, wo ein hoher Energieumsatz erfolgt. Dies ist eine Erklärung, warum im auditorischen System vor allem die OHC's betroffen sind, da diese aufgrund ihrer Bewegungsfähigkeit einen sehr großen Energiebedarf haben (Thalmann et al., 75). Sowohl nekrotische, vor allem aber apoptotische Prozesse konnten in den OHC's der Cochlea der alternden Maus nachgewiesen werden (Sha et al., 09). In vielen Studien in diversen Spezies wurden Korrelationen zwischen zunehmendem Alter und oxidativen Schädigungen zellulärer Makromoleküle in verschiedenen Organen hergestellt, wobei dies insbesondere bei degenerativen Prozessen im Gehirn mit seinem hohen Energiebedarf eine Rolle spielt (Beckman und Ames, 98; Floyd und Hensley, 02; Stadtman, 01).

1.2.1.2 Induzierter Hörverlust

Temporäre und permanente Hörschwellenverschiebung

Während einer Lärmexposition kommt es in der Regel zu einem lärminduzierten Hörverlust (Noise induced hearing loss, NIHL), der nach Beendigung der Exposition wieder schrittweise abnimmt. Es kann sich, bei moderatem Lärm, der Ursprungszustand erneut einstellen. Die Phase nach einer Beschallung beziehungsweise Lärmschädigung, in der solche Veränderungen noch auftreten, bezeichnet man daher als temporäre Hörschwellenverschiebung (Temporary Threshold Shift, TTS). Eine Lärmexposition kann auch dazu führen, dass sich der Ausgangszustand nicht wieder einstellt und eine permanente Hörschwellenverschiebung (Permanent Threshold Shift, PTS) die Folge ist (Møller, 06).

TTS als akute Auswirkung einer Lärmexposition wird durch verschiedene Mechanismen bedingt. Durch die großen Druckänderungen in der Scala media

kann es zu einer mechanischen Beschädigung der Stereocilien der OHC's kommen. Diese können brechen, ineinander verdreht werden oder die Tip-Links können zerstört werden, wodurch die strukturelle Beschaffenheit verloren geht (Liberman und Dodds, 87; Liberman, 87; Tsuprun et al., 03). Das kann die Öffnungsfähigkeit der mechanoelektrischen Ionenkanäle und damit die mechanoelektrische Transduktion beeinträchtigen (Patuzzi, 02). Bei einer verstärkten Lärmexposition breiten sich die Schädigungen auf die IHC's und die Hörnervenfaser aus (Bohne et al., 76).

Finden Regenerationsprozesse nicht rechtzeitig statt, kann sich eine cochleäre Schädigung manifestieren und somit eine PTS initiieren. Dies kann von verschiedenen Faktoren wie Schallintensität, Beschallungsdauer und vor allem von Regenerations- und Reparatüreigenschaften in der Cochlea abhängen und ist nicht zwangsläufig durch die Stärke der TTS bedingt (Nordmann et al., 00). Für eine PTS scheinen ebenfalls verschiedene Mechanismen verantwortlich zu sein, die teilweise aus denen der TTS resultieren. Zunächst kann es zu einer direkten mechanischen Schädigung in der Cochlea kommen (Lurie, 45). Dazu zählen die beschriebenen Schädigungen der Stereocilienbündel, Zerstörung der Stützzellen bzw. deren Verbindungen untereinander oder ein Abreißen des Corti-Organs von der Basilarmembran. Bei hohen Schallintensitäten (>115 dB SPL) wurde ein Verlust der Pillar-Zellen beobachtet, wodurch zum einen die Schwingungseigenschaften des Corti-Organs beeinträchtigt, zum anderen indirekt die OHC's geschädigt werden (Henderson et al., 06). Lärmexposition führt ebenfalls zum temporären Anschwellen der Stria vascularis, was mit einem permanenten Zellverlust und einer Beschädigung der Blutgefäße in der Stria einhergeht. Lässt die Schwellung nach, ist eine Verkleinerung des Volumens der Stria zu beobachten, wodurch das endocochleäre Potential, welches über die Stria vascularis generiert wird, nicht mehr aufrecht erhalten werden kann. Das begünstigt ein akutes Absterben der Haarzellen (Hirose und Liberman, 03). Lärm induziert in der Cochlea vasokonstriktive Prozesse, wodurch es zu einer Reduzierung der Durchblutung und damit zu einer Verringerung der Sauerstoffverfügbarkeit (in weitaus dramatischerem Ausmaß als bei der Presbycusis) kommt (Nakashima et al., 03; Scheibe et al., 92; Scheibe et al., 93; Seidman et al., 99). Eine solche funktionelle Ischämie stellt für ein Organ mit

hohem Sauerstoffbedarf wie der Cochlea eine kritische Situation dar, in deren Folge es zu einer Schädigung von gesundem neuronalen Gewebe und damit zu einem Hörverlust kommen kann. Häufig findet eine Degeneration der beteiligten Blutgefäße statt (Nuttall, 99). Ein Sauerstoffmangel ist mit zwei grundlegenden Konsequenzen verbunden. Zum einen kommt es zu einer Dysfunktion der Mitochondrien, wodurch die ATP-Produktion unterbunden ist und das entstehende Energiedefizit zur Degeneration vor allem der mitochondrienreichen cochleären Fibrocyten im Spiralligament und zum Zusammenbruch des endocochleären Potentials führen kann (Delprat et al., 05; Hoya et al., 04). Zum anderen resultiert oxidativer Stress in der Bildung von reaktiven Sauerstoffverbindungen und freien Radikalen. Wie oben bereits beschrieben, besitzen freie Radikale eine stark schädigende Wirkung auf zelluläre Strukturen (Halliwell, 92; Henderson et al., 06; Serrano und Klann, 04). Die Radikalbildung nach Lärmexposition ist ein über Tage bis zu Wochen anhaltender Prozess, der einen langfristigen Haarzellverlust bewirken kann. Dies ist auch ein Grund dafür, dass sich die peripheren strukturellen Korrelate eines Hörverlusts erst innerhalb von mehreren Tagen nach einer Beschallung etablieren bzw. manifestieren (Yamashita et al., 04).

Spezifische Effekte an den OHC's

Der größte Wirkungsort einer lärminduzierten Schädigung sind die OHC's. Es wurde gezeigt, dass die Stereocilien der OHC's ihre Verbindung zur Tektorialmembran verlieren können (bedingt durch eine Deformation der Pillar-Zellen) und dadurch die Sensitivität des cochleären Verstärkers verringern (Nordmann et al., 00). Die Konnektivität und die Ionenpermeabilität können allerdings innerhalb eines gewissen Zeitfensters wieder hergestellt werden. Die efferente Innervation der OHC's über das olivocochleäre Bündel kann darüber hinaus die mechanischen Antworteigenschaften der Zellen direkt beeinflussen und damit die Stärke der TTS verringern (Wagner et al., 05). Akut nach einer Beschallung können Zerstörungen der Stereocilien und ein Anschwellen der Zellkörper der OHC's beobachtet werden. Dies deutet darauf hin, dass es sich bei den akuten degenerativen Prozessen um Nekrose handelt (Saunders et al., 85). Weiterhin wurden apoptotische Prozesse, induziert aufgrund von Dysfunktionen in den Mitochondrien, innerhalb von wenigen Minuten nach einem Trauma

beobachtet (Hu, 07). Neben der direkten, akuten Schädigung kommt es zu einer lang anhaltenden Degeneration der OHC's. Bereits zwei Tage nach der Beschallung nimmt die Größe der Läsion in den OHC's drastisch zu. Die Zunahme hält anschließend bis zu 30 Tage an (Bohne et al., 76; Hu et al., 02). Während dieser Phase kommt es sowohl zu apoptotischen als auch zu nekrotischen Prozessen in den OHC's, wobei die Apoptose gegenüber der Nekrose in den ersten Tagen deutlich überwiegt (Hu et al., 02; Yang et al., 04). Eingeleitet wird die Apoptose durch eine teilweise direkte mechanische Beschädigung der Plasmamembran in den OHC's, wobei ebenfalls eine glutamatinduzierte toxische Degeneration beteiligt sein kann (Hu und Zheng, 08; Sunami et al., 99). Es wurde auch ein dritter Vorgang beobachtet, der zum akuten Absterben der OHC's führt und bereits bei moderater Lärmexposition auftritt (Bohne et al., 07). Während die Schädigungen akut nach der Exposition noch gering ausfallen können, entstehen in der Folge (über Tage oder Wochen) Läsionen, die pathologischen Mechanismen zugeordnet werden (Ahmad et al., 03; Henderson et al., 06).

Spezifische Effekte an den IHC's

Eine hohe neuronale Aktivität während einer Lärmbeschallung kann zu einer Glutamatoxizität an den Ribbon-Synapsen führen, was eine weitere Ursache für chronischen Hörverlust darstellt (Pujol und Puel, 99). Glutamatoxizität oder Exzitotoxizität resultiert aus einer unvollständigen Rückführung von Glutamat, nachdem es aufgrund starker neuronaler Aktivierung in großen Mengen in den synaptischen Spalt gelangt ist. Dadurch kommt es zu einem exzessiven Calciumeinstrom in die postsynaptische Zelle und einem Kollabieren der mitochondrialen Funktion. Ein darauf folgender ATP-Mangel kann eine Nekrose der Zelle zur Folge haben. Durch Ausschüttung von Proteinen wie Cytochrom C können auch apoptotische Prozesse eingeleitet werden. Des Weiteren kommt es zu morphologischen neuronalen Veränderungen, wozu ein Anschwellen der Dendriten und eine Reduzierung der dendritischen Spines gehören. Ein hoher Level an intrazellulärem Calcium führt darüber hinaus ebenfalls zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies und freien Radikalen, wodurch weitere neurodegenerative Prozesse eingeleitet werden können. Eine durch die erhöhte neuronale Aktivierung bedingte Ischämie kann die auftretenden Effekte noch verstärken (Arundine und

Tymianski, 03; Greenwood und Connolly, 07; Mattson, 07b; Salinska et al., 05). In Folge einer Lärmexposition kommt es zu einer starken Aktivierung der IHC's und einer hohen Glutamatausschüttung an den Synapsen mit den Hörnervenfasern. An der Postsynapse kommt es aufgrund der Überstimulation der Glutamatrezeptoren zu einem stark erhöhten Ioneneinstrom, wodurch die postsynaptischen Zellkörper und Dendriten anschwellen und zerstört werden können. Bleiben die zellulären Strukturen erhalten, können diese Prozesse reversibel sein und tragen daher vermutlich ebenfalls zur TTS bei (Henderson et al., 06; Puel et al., 98; Pujol und Puel, 99; Robertson, 83). Eine lärmbedingte TTS kann auch dazu führen, dass sich die IHC's an den Ribbon-Synapsen von den SGC's irreversibel ablösen, so dass die Reizfortleitung in zentrale Strukturen reduziert ist. Die Hörschwelle geht allerdings wieder auf den Ausgangswert zurück, so dass sich keine PTS etabliert. Eine Degeneration von Hörnervenfasern und zentralen Neuronen kann erst Wochen oder Monate nach der TTS auftreten (Kujawa und Liberman, 09).

1.2.2 Zentrale Effekte

Eine Schädigung der peripheren auditorischen Strukturen, z. B. im Falle einer Lärmexposition oder bei Presbycusis, induziert in der Regel akute und langfristige Veränderungen in der zentralen Hörbahn, die sich physiologisch und anatomisch manifestieren können und auf die im Folgenden genauer eingegangen werden soll. Zu einer peripheren Grundlage für eine Beeinträchtigung des Hörvermögens kommt demnach häufig eine zentrale Komponente, wodurch auch die Erfolgsaussichten einer klinischen Behandlung beeinflusst werden.

Viele audiologische Symptome, die mit einer cochleären Schädigung assoziiert werden, lassen sich nicht mit Hilfe von peripheren Pathologien erklären. So führt ein Durchtrennen des Hörnervs bei Patienten häufig nicht zu einer Beseitigung des Tinnitusempfindens, sondern kann dieses sogar noch verstärken (House und Brackmann, 81). Das zentrale auditorische System versucht offenbar, den fehlenden peripheren Input zu kompensieren, wodurch Symptome wie Hyperacusis oder Tinnitus ausgelöst werden können (Salvi et al., 00).

1.2.2.1 Presbyacosis

Zentrale Veränderungen im auditorischen System durch Presbyacosis können sowohl direkt als auch indirekt aufgrund des fehlenden Inputs der Cochlea ausgelöst werden. Bereits im Hörnerv kommt es mit fortschreitendem Alter zu einer Zunahme der Variation der Faserdurchmesser (Møller, 06). Des Weiteren verringert sich die Synthese der inhibitorischen Neurotransmitter GABA und Glycin in zentralen auditorischen Strukturen (Caspary et al., 90; Caspary et al., 08). Als Folge der Deafferentierung kommt es auch zu zentraler neuronaler Plastizität, wodurch sich funktionelle Veränderungen ergeben können (Mazelova et al., 03). Der Austausch zwischen den Hemisphären ist ebenfalls reduziert, wodurch das binaurale Hören beeinträchtigt wird (Jerger et al., 95).

1.2.2.2 Induzierter Hörverlust

Veränderungen der neuronalen Aktivität

Während einer Lärmexposition mit hohen Schalldrücken (ab 120 dB SPL bei Gerbils) wird die neuronale Aktivität im CN und IC während der Beschallung (TTS) frequenzübergreifend unterdrückt, wie mittels der C14-2-Deoxyglucose-Methode gezeigt wurde (Anreicherung von Abbauprodukten radioaktiv markierter Glucose in aktiven Nervenzellen). Posttraumatisch lässt sich in den exakten Frequenzbereichen des verwendeten Lärms durch akustische Stimulation weiterhin keine Aktivität induzieren. Es scheint sich durch die teilweise Deafferentierung in diesem Bereich durch Zerstörung der Haarzellen eine PTS etabliert zu haben, die bei Beschallung mit geringeren Intensitäten (100 dB SPL) ausbleibt (Ryan et al., 92). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass induzierter Hörverlust zu einer Reorganisation der Tonotopie und einer Verbreiterung des Frequenztonings in zentralen Strukturen des auditorischen Systems führt. Dazu gehören der IC, der MGB und der auditorische Cortex (Irvine et al., 03; Irvine und Wright, 05; Irvine, 07; Izquierdo et al., 08; Kamke et al., 03; Rajan et al., 93; Sumner et al., 08). Im CN hingegen sind die bisherigen Studien im Hinblick auf solche Effekte widersprüchlich (Kaltenbach et al., 92; Rajan und Irvine, 98). Auch die zeitliche Auflösung (gap responses: neuronale On- und Off-Antworten bei kurzen

Tonfolgen) der neuronalen Antworten bei Reizpräsentation nach einem lokalen Hörverlust verringert sich im IC und auditorischen Cortex, wodurch die Wahrnehmung akustischer Information beeinträchtigt sein könnte (Yin et al., 08).

Viele Studien bei Ratten, Hamstern, Mäusen, Chinchillas und Katzen beschäftigen sich mit Plastizität der neuronalen Aktivität im auditorischen System nach einem cochleären Trauma. So gibt es einen Anstieg der Spontanaktivität der Neurone im DCN, die sich allerdings nicht akut, sondern nach einigen Tagen ausbildet (Kaltenbach et al., 98; Kaltenbach et al., 00; Kaltenbach et al., 05; Zhang und Kaltenbach, 98). In den ersten zwei Tagen nach einem lärminduzierten Trauma kommt es hingegen zu einer Reduktion der Spontanaktivität, wie sie auch im Hörnerv beschrieben wurde (Kaltenbach et al., 98; Liberman und Kiang, 78). Die posttraumatische Aktivitätserhöhung, die zum Teil durch die Verringerung GABAerger inhibitorischer Prozesse bedingt zu sein scheint, verschärft sich innerhalb einiger Wochen auf einen engeren Frequenzbereich, welcher an die Expositionsfrequenz angrenzt. Weitere Studien (Maus bzw. Chinchilla) untersuchten den Verlust der lateralen Inhibition (bestimmt über die neuronale Erregbarkeit) auf Einzelzellniveau im IC *in vivo* und gelangten zu dem Ergebnis, dass die Inhibition vor allem unterhalb der charakteristischen Frequenz eines Neurons bereits Minuten nach einem Trauma fehlte und sich ein breiteres Frequenztuning ergab. Darüber hinaus erhöhte sich die Spontanaktivität im IC (Ma et al., 06; Wang et al., 96). Da dies auch im DCN beobachtet wurde, könnte der Trigger für diesen Effekt dort lokalisiert sein (Boettcher und Salvi, 93). Eine andere Studie (Meerschwein) zeigte vergleichbare Hyperaktivität im IC allerdings erst mehrere Tage nach einer Lärmschädigung, akut kam es dort zu keinen Veränderungen (Mulders und Robertson, 09). Akute lärminduzierte Effekte konnten auch mittels des „immediate early genes“ c-fos gezeigt werden, welches in den ersten Stunden nach einer Lärmschädigung im DCN, im IC, im auditorischen Cortex und einigen nichtauditorischen Hirnarealen exprimiert wurde und sowohl einen Aktivitäts- aber auch einen Plastizitätsmarker darstellt (Wallhausser-Franke et al., 03). Eine Studie an unanästhesierten Katzen konnte keine veränderte Spontanaktivität im CN einen Monat nach einem Lärmtrauma zeigen. Hier ergaben sich lediglich Verringerungen in den Antwortamplituden der Neurone und eine

Verbreiterung des Frequenztrainings, ähnlich den Veränderungen, die im Hörnerv beobachtet wurden (Ma und Young, 06). Diese Resultate stammen aus *in vivo*-Ableitungen. Bei Aufnahmen von DCN-Neuronen *in vitro* (Slice recordings) konnte eine Verringerung der mittleren Spontanaktivität festgestellt werden. Außerdem wurde gezeigt, dass es eine erhöhte Anzahl von Zellen gibt, deren Aktionspotentiale in *bursts* auftreten (Chang et al., 02). Bei Ableitungen in Hirnschnitten wurde auch eine Verringerung der Spontanaktivität im IC nach einer Lärmbeschallung beobachtet, was durch den Wegfall des exzitatorischen Inputs aufgrund der Slice-Präparation bedingt sein könnte (Basta und Ernst, 05). Der Unterschied zu *in vivo*-Ableitungen besteht im wesentlichen darin, dass in Hirnschnitten ein Einfluss von Narkosemitteln ausgeschlossen werden kann, außerdem werden nur intrinsische Vorgänge im Kerngebiet aufgenommen, akute Einflüsse anderer Hirnregionen werden eliminiert. Eine Zunahme der Inhibition wäre in diesem Fall auf die posttraumatische Erhöhung postsynaptischer GABA-Rezeptoren zurückzuführen, die aufgrund von verminderter präsynaptischer GABA-Ausschüttung *in vivo* gebildet werden (Holt et al., 05).

Bei den Studien ist zu berücksichtigen, dass eine Lärmschädigung sehr frequenzspezifisch induziert wurde, meistens ist der Bereich weit kleiner als eine Oktave oder entspricht nur einem Ton spezifischer Frequenz. Dies könnte zur Ausbildung besonderer physiologischer und histopathologischer Veränderungen beitragen, wobei dem Kerngebiet des DCN dabei eine maßgebliche Rolle zugesprochen wird (Kaltenbach et al., 05; Kaltenbach, 06).

Eine Studie zur Untersuchung der metabolischen zellulären Aktivität in mehreren auditorischen Kerngebieten mittels der 2-Deoxyglucose Autoradiographie zeigte einen verringerten Metabolismus im VCN und eine Erhöhung der Aktivität im IC und MGB jeweils ipsilateral zur lärmgeschädigten Cochlea. Contralateral wurden hingegen keine Effekte beobachtet. Es ist allerdings unklar, wodurch diese Verteilungen beeinflusst werden, da sie nicht mit den beobachteten Veränderungen der Spontanaktivitäten in diesen Arealen übereinstimmen (Zhang et al., 03). In einer weiteren Untersuchung mehrere Wochen nach einem unilateralen Lärmtrauma in der Ratte wurde eine Erhöhung der calciumabhängigen neuronalen Aktivität (Messung der MRT-Signalstärke durch Substituierung von intrazellulärem Calcium durch Manganapplikation) in ipsilateralen auditorischen

Hirnstammarealen und im contralateralen IC festgestellt. Diese Studie zeigte eine Verringerung der Aktivität im MGB und im auditorischen Cortex contralateral zur exponierten Cochlea, wobei es sich aufgrund der begrenzten räumlichen ($250 \times 250 \times 500 \mu\text{m}$) und zeitlichen (Anreicherung über 24-28 Stunden) Auflösung immer um die mittlere Gesamtaktivität des Kerngebietes handelt (Brozoski et al., 07a).

Ableitungen von akustisch evozierten Feldpotentialen im inferioren Colliculus zeigten bei Verstärkung des Schalldrucks posttraumatisch einen schnelleren Anstieg der Erregbarkeit. Dieser Effekt konnte bei Ableitungen entsprechender Feldpotentiale im CN und im Hörnerv nicht beobachtet werden, was auf eine zentrale Reorganisation hindeutet (Salvi et al., 90). Auch der Grund für die Erhöhung des Feldpotentialanstiegs könnte ein Verlust lateraler inhibitorischer Prozesse durch lokale Schädigung der Cochlea sein. Nach diesem Modell erhöht sich die exzitatorische Aktivität einer Zelle in den bisher inhibierten Frequenzregionen, wodurch es zu einem Potentialanstieg kommt. Weiterhin könnte die Ursache in einer Modifizierung efferenter Projektionen liegen, worauf im Folgenden kurz eingegangen werden soll.

Wenn man gezielt die IHC's in der Cochlea zerstört (durch Applikation von Carboplatin), kann man innerhalb weniger Wochen eine Zunahme evozierter Potentiale bereits bei geringen Schallintensitäten im auditorischen Cortex beobachten, obwohl der periphere Input um die Hälfte reduziert ist. Ebenso werden neuronale Feuerraten in diesem Zeitraum herunterreguliert, wenn die GABA-Inhibition blockiert wird. Neurone können demnach ihre Aktivität regulieren, um sich an Veränderungen in Anzahl und Stärke synaptischer Eingänge anzupassen, ähnlich wie dies auch während der Entwicklung und nach neuronalen Verletzungen geschieht (Popelar et al., 94; Salvi et al., 00; Turrigiano et al., 98). Es finden wohlmöglich plastische Veränderungen efferenter Projektionen statt, die eine Verstärkung neuronaler Aktivität zur Folge haben, um die integrierte Gesamtaktivität des Systems im normalen Arbeitsbereich zu halten. Diese, auf homöostatischen Mechanismen beruhenden Effekte, können ebenfalls nach einer Lärmbeschallung beobachtet werden und würden sich auch durch die bereits beschriebenen Ergebnisse aus der unteren Hörbahn erklären lassen (Kotak et al.,

05; Syka und Rybalko, 00). Die Spontanaktivität in cortikalen Region ist bereits nach einigen Stunden erhöht, speziell in Regionen, in denen nach Beschallung eine Reorganisation der Tonotopie stattfindet. Außerdem synchronisieren die Feuerraten der Neurone. Akut nach einer Schädigung kommt es zu einer verstärkten *burst*-Aktivität der Zellen (Norena et al., 03; Norena und Eggermont, 03; Seki und Eggermont, 03). Vergleichbare posttraumatische Effekte (Erhöhung der *burst*-Aktivität, Synchronisierung der Feuerraten) konnten im IC gezeigt werden (Bauer et al., 08). Die Regulation cortikaler Eingänge könnte dabei über inhibitorische efferente Bahnen in den CN und IC stattfinden, wodurch es in diesen Regionen auch zu einer Erhöhung der neuronalen Aktivität und der Spontanaktivität kommt (Imig und Durham, 05).

Vor allem die Synchronität der neuronalen Aktivität nach einer Lärmschädigung deutet auf plastische physiologische Prozesse hin, da solche Oszillationen von Netzwerken bei vielen plastischen Vorgängen, wie beispielsweise der Gedächtnisbildung, aber auch im auditorischen und anderen sensorischen Systemen zu beobachten sind (Buzsaki und Draguhn, 04; Gray, 94; Jeschke et al., 08).

Synaptische Plastizität

Nach einer unilateralen Cochlea-Entfernung und einer dadurch bedingten Deafferentierung zentraler Strukturen kommt es zu einer Zunahme der glutamatergen exzitatorischen Aktivität in auditorischen Hirnstamm- und Mittelhirn-Arealen, wobei im DCN gezeigt wurde, dass die Verstärkung der synaptischen Übertragung unter anderem auf einer Neuverteilung von AMPA-Rezeptoren beruht, die bereits 4 Stunden nach Läsionierung eintritt (Potashner et al., 97; Rubio, 06). Außerdem erfolgt eine Neuverteilung der Glutamaterezeptoren im CN. Während sich die Rezeptorzahl an den zuvor auditorisch innervierten Synapsen vor allem im VCN (z.T. auch im DCN) verringert, erhöhen sich die glutamatergen Eingänge im DCN, wobei diese aus nichtauditorischen (v.a. somatosensorischen) Regionen stammen (Zeng et al., 09). Diese Reinnervation könnte wiederum eine Erhöhung der Spontanaktivität in dieser Region bedingen. Veränderungen in der Transmitterausschüttung nach Entfernung einer Cochlea konnte auch für GABA und Glycin gezeigt werden, wobei es innerhalb weniger

Tage zu einer Verringerung inhibitorischer Aktivität vor allem im Hirnstamm kommt und damit eine pathophysiologische Grundlage für verschiedene durch Hörverlust bedingte Phänomene darstellen könnte (Buras et al., 06; Mossop et al., 00; Suneja et al., 98a; Suneja et al., 98b; Yan et al., 07). Eine Verringerung der inhibitorischen Aktivität und Verstärkung der Exzitation im inferioren Colliculus nach uni- oder bilateraler Entfernung der Cochlea konnte auch in späteren Studien gezeigt werden (Alvarado et al., 05; Holt et al., 05; Vale und Sanes, 00; Vale et al., 04). Plastische Prozesse an den Synapsen im DCN, VCN, SOC und IC wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach unilateraler Cochlea-Entfernung indirekt über die Aktivierung von Neurotrophinen nachgewiesen. So kommt es in den Regionen sowohl kurz-, als auch mittel- und langfristig zu Veränderungen in den Aktivitätsmustern dieser Proteine, die ipsi- und contralateral auftreten und auf den veränderten neuronalen Input zurückzuführen sind. Diese Prozesse stehen im zeitlichen Zusammenhang zu der Bildung neuer Synapsen oder der Regulation von Transmitterausschüttung und Rezeptoraktivität (Suneja und Potashner, 02; Suneja et al., 05). Bereits nach circa einer Woche ergaben sich Hinweise auf Synaptogenese im VCN aufgrund der Expression des Wachstumsfaktors GAP-43. Dieser Effekt verstärkte sich über einen Zeitraum von mehreren Wochen (Gil-Loyzaga et al., 09; Kraus et al., 09). Nach einer Lärmexposition geringer Intensität, die keine PTS hervorruft, kommt es zu einer Reduktion der Inhibition an den Glycinrezeptoren des DCN (Wang et al., 09). Für eine Erhöhung des exzitatorischen Inputs und eine damit verbundene verstärkte metabolische Aktivität im CN und IC spricht auch ein Anstieg der Zahl immunreaktiver Neurone für die Calcium-binding-Proteine Calbindin und Parvalbumin (Idrizbegovic et al., 98; Idrizbegovic et al., 99). Eine Verringerung der GABA-Aktivität konnte auch 30 Tage nach einer Beschallung gezeigt werden, wobei akut ein Anstieg der GABA-Synthese verzeichnet wurde, was eine Art Schutzfunktion für die Neurone darstellen könnte. Die Beschallungsdauer in diesen Versuchen betrug allerdings 9 Stunden, wodurch ein solcher Effekt bedingt sein könnte (Abbott et al., 99). Für eine Beteiligung der GABA-Inhibition an lärminduzierten Mechanismen spricht auch eine Studie, in der ein lärminduzierter Tinnitus durch die Verabreichung von Vigabatrin oder Gabapentin (GABA-Agonisten) eliminiert werden konnte (Bauer und Brozoski, 07; Brozoski et al., 07b). Außerdem konnte durch Gabe von

Bicuculin im Hirnschnitt die durch Lärm veränderte Spontanaktivität auf das Normalniveau zurückgeführt werden (Basta und Ernst, 05).

Neuronale Degeneration

Neben den beschriebenen durch Lärmschädigung ausgelösten physiologischen Veränderungen in zentralen auditorischen Strukturen kommt es auch zu pathologischen Vorgängen.

Degenerative Prozesse konnten zunächst an den Synapsen der Hörnervenfaser mit den Zellen des Nucleus cochlearis gezeigt werden. Dabei kommt es zu einer Verringerung der synaptischen Konnexionen bereits innerhalb der ersten 12 bis 48 Stunden nach Entfernung der ipsilateralen Cochlea. Die synaptische Aktivität verringert sich in den ersten 4-7 Tagen, geht aber nach mehreren Monaten wieder auf das Ausgangsniveau zurück. Transsynaptische Prozesse, in diesem Fall ein Schrumpfen der Zellkörper im CN, wurden 4 Wochen nach dem Eingriff festgestellt und gaben erste Hinweise auf zentrale Prozesse, die durch einen veränderten sensorischen Input ausgelöst werden. Darüber hinaus kommt es zu einer Schrumpfung der Kerngebiete im CN (Benson et al., 97; Kane, 74). Ähnliche synaptische Veränderungen wurden im Trapezkörper gezeigt (Jean-Baptiste und Morest, 75). Neurodegenerative Prozesse werden im VCN bereits innerhalb der ersten Stunden eingeleitet und bleiben im gesamten CN über Tage bis mehreren Wochen bestehen (Gil-Loyzaga et al., 09).

Nach einem Lärmtrauma kommt es zu apoptotischen Prozessen im CN und SOC beim Meerschwein, was eine Reduktion der Zellzahl und ein Schrumpfen der Zellkörper und der gesamten Kerngebiete zur Folge hat (Aarnisalo et al., 00). Im CN des Chinchillas konnte außerdem eine Degeneration der Axone und der synaptischen Verbindungen gezeigt werden (Kim et al., 97; Kim et al., 04a; Kim et al., 04c; Kim et al., 04b). In höheren Strukturen der aufsteigenden Hörbahn der Maus, dem MGB und dem primären auditorischen Cortex, kommt es nach einer Lärmexposition zu einer signifikanten Abnahme der Zelldichten, wobei im Cortex nur die Schichten 4-6 betroffen sind (Basta et al., 05). Humanstudien zeigten anhand von fMRT-Messungen, dass auditorische Beeinträchtigungen mit einer Reduzierung des Anteils der grauen Substanz in relevanten Hirnregionen

korrelieren, wobei bei Tinnitus-Patienten vor allem der IC und der Hippocampus, nicht aber der MGB betroffen ist (Harris et al., 09; Landgrebe et al., 09).

Wie aus der Literatur zu erkennen ist, konzentrieren sich bisherige Untersuchungen vor allem auf die langfristigen zentralen Effekte einer Lärmschädigung. Dabei gilt das Augenmerk insbesondere neuronalen Aktivitätsänderungen und der Beeinflussung von lokalen synaptischen Prozessen wie der Transmitterausschüttung und Rezeptorverteilung, die ihrerseits wiederum direkte Auswirkungen auf die Aktivierung von Neuronen besitzen. Die gewählte Beschallungsfrequenz in den jeweiligen Studien ist in der Regel sehr schmalbandig, was im Gegensatz zu einer breitbandigen Schädigung einer künstlichen und nicht der Umweltsituation entspricht.

In den durchgeführten Untersuchungen fehlt häufig eine Analyse der Ursache für physiologische oder pathologische Veränderungen. Untersuchungen akuter pathophysiologischer Effekte und deren mittel- und langfristige Folgen, auch im Hinblick auf plastische und degenerative Prozesse, beschränken sich derzeit vor allem auf periphere Strukturen. Auf diesem Hintergrund wäre es interessant, ob es zu zeitlich korrelierten lärminduzierten Auswirkung in der zentralen Hörbahn kommt und ob die dahinter stehenden Mechanismen vergleichbar sind.

1.3 Fragestellung und Ziele der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit sollen die physiologischen und anatomischen Auswirkungen einer breitbandigen Lärmexposition auf die zentrale aufsteigende Hörbahn in der Maus untersucht werden. Die Untersuchungen finden in subcortikalen Strukturen (CN, IC und MGB) statt, da die beobachteten Veränderungen im auditorischen Cortex ihren Ursprung in der unteren Hörbahn haben und die dort auftretenden Effekte somit die Basis für einen Hörverlust und die daraus resultierenden Symptome darstellen.

Es soll dabei zwischen akuten Effekten, die direkt durch die Beschallung ausgelöst werden, und langfristigen Folgen aufgrund des reduzierten peripheren Inputs unterschieden werden. Akute Effekte (temporärer Hörverlust, TTS) sollen direkt nach der Beschallung so zeitnah wie möglich bestimmt werden, da bereits in den ersten Stunden posttraumatisch plastische Veränderungen eintreten können. Ziel der Arbeit ist es unter anderem, die Auslöser oder Grundlagen dieser Veränderungen zu erfassen und zeitlich eingrenzen zu können. Weiterhin sollen Veränderungen untersucht werden, die auf diesen eingeleiteten plastischen Prozessen beruhen.

Die Lärmschädigungen wurden durch ein breitbandiges weißes Rauschen (5 – 20 kHz) in einem Frequenzbereich verursacht, der den optimalen Hörbereich der Maus abdeckt, wobei die obere Schwelle aufgrund der technischen Ausstattung vorgegeben ist (Markl und Ehret, 73). Als Beschallungsintensität wurden 115 dB SPL gewählt, da dies bereits in früheren Studien in der Maus zu einem signifikanten permanenten Hörverlust führte (Basta und Ernst, 05).

Folgende Untersuchungen sollten akut (TTS-Phase) und eine Woche posttraumatisch (PTS-Phase) durchgeführt werden:

1. Bestimmung des relativen Hörverlusts mittels Hirnstammaudiometrie
2. Untersuchung der Spontanaktivität der Neurone auf Einzelzellniveau im Hirnschnitt *in vitro*

3. Histologische Bestimmung von Zelldichten zur Darstellung neurodegenerativer Prozesse
4. Untersuchung der calciumabhängigen neuronalen Aktivität *in vivo* mittels manganverstärkter Magnetresonanztomographie (MEMRI)

Die Ergebnisse der jeweiligen Experimente sollen anschließend für sich und in Bezug zueinander und zur vorhandenen Literatur diskutiert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Versuchstiere

Die Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit sind an adulten weiblichen und männlichen Mäusen (*Mus musculus*) des Stammes NMRI (nach seiner Herkunft aus dem Naval Medical Research Institute benannt) aus der institutseigenen Zucht durchgeführt worden (Bezugsquelle des Zuchtstamms: Harlan Winkelmann GmbH, Borcheln, Germany). Dieser Stamm findet insbesondere in der verhaltens- und neurobiologischen Forschung Verwendung und hat sich dort im Laufe vieler Jahre etabliert. Sie weisen keine pathologischen Anomalien in den Hörorganen oder in Verhaltenstests auf und wurden bereits in vielen auditorischen Studien eingesetzt (Ehret, 74). Die Tiere sollten ein Alter von mindestens vier Wochen haben, da das auditorische System zu diesem Zeitpunkt vollständig entwickelt ist und auch Hirnstammableitungen keine entwicklungsbedingten Veränderungen mehr aufweisen (Ehret und Romand, 92; Limb und Ryugo, 01).

Die Tiere sind vor und zwischen den Behandlungen zu mehreren in Käfigen gehalten worden, um soziale Kontakte zu ermöglichen und eine artgerechte Haltung zu gewährleisten. Durch künstliche Beleuchtung wurde der circadiane Rhythmus der Tiere aufrechterhalten, wobei sich die Tag/Nacht-Phasen in einem 12 Stunden-Takt abwechselten. Weiterhin wurde freier Zugang zu Futter und Wasser gewährt.

2.2 Präexperimentelle Behandlung der Versuchsgruppen

Die Lärmexposition ist unter Narkose durchgeführt worden, um bei hohen Schalldruckpegeln das Schmerzempfinden zu minimieren. Dazu erhielten die Tiere eine intraperitoneale Ketamin/Rompun-Injektion (Ketamin 5%: 60 mg/kg KG (DeltaSelect, Pfullingen, Germany); Rompun 2% (Wirkstoff: Xylazin): 6 mg/kg KG (Bayer HealthCare, Leverkusen, Germany)), nach 5 Minuten wurde die

Wirkung des Narkosemittels durch eine Reaktion auf taktile Reize (leichtes Kneifen in den Fuß) getestet. Blieb diese aus, konnte mit der weiteren Behandlung begonnen werden. Andernfalls bekamen die Tiere 20% der Initialdosis nachinjiziert.

Die Beschallung fand in einer eigens für diesen Zweck angefertigten schallisolierten Kammer statt. Dabei handelte es sich um eine aus miteinander verschraubten Pressspanplatten bestehende Box (0,8 x 0,8 x 0,8 m Innenmaß) mit klappbarem Deckel. Alle Innenflächen waren mit Schaumstoff zur Schalldämmung ausgekleidet. Je nach Versuch (siehe Abschnitt 2.3 Bis 2.6) wurden ein oder mehrere Tiere auf einer Styroporplatte auf dem Boden der Box platziert. Den Innenraum der Kammer beleuchtete eine Leuchtstoffröhre. Mittels einer Kamera (Panasonic WV CL 500, Osaka, Japan) und eines Monitors konnte die Narkose außerhalb der Kammer überwacht und bei Bedarf eine Nachinjektion verabreicht werden (50% der Initialdosis). Die Wärmeabstrahlung der Leuchtstoffröhre und der Kamera sorgten innerhalb der Box für eine konstante Temperatur (36-37°C) und verhinderte damit ein Auskühlen der Tiere.

Um einen temporären oder permanenten Hörverlust bei den Versuchstieren hervorzurufen, wurden diese während der oben beschriebenen Anästhesie für 3 Stunden mit einem Breitbandrauschen (weißes Rauschen 5-20 kHz) beschallt. Das Rauschen gelangte über einen DVD-Player (DVD-438, DK digital, Ratingen, Germany) und einen für diese Frequenzen geeigneten Verstärker (Tangent AMP-50, Aulum, Dänemark) auf einen in der Kammer befindlichen Lautsprecher mit einem konstanten Frequenzgang zwischen 4 und 20 Kilohertz (Hochtonhorn HTC 11.19, Visaton, Haan, Germany), der sich 10 cm oberhalb der Versuchstiere befand. Der Schalldruckpegel für die jeweiligen Behandlungen wurde mit Hilfe eines digitalen Schallpegelmessgerätes (Voltcraft Modell 329, Hirschau, Germany) in der Kammer eingestellt und betrug für die in den folgenden Abschnitten beschriebenen Experimente 115 dB SPL. Die Durchführung der weiteren Untersuchungen geschah entweder direkt nach der Exposition (Akutgruppe mit temporärem Hörverlust, TTS-Gruppe) oder eine Woche später (Versuchsgruppe

mit permanentem Hörverlust, PTS-Gruppe; siehe Abschnitte 2.3 bis 2.6 für detaillierte Beschreibungen).

2.3 Bestimmung der frequenzspezifischen Hörschwelle mittels akustisch evozierter Hirnstammaudiometrie

Die Berechnung der Hörschwellenverschiebung der jeweiligen Versuchsgruppen mit Hilfe der Hirnstammaudiometrie (Brainstem Evoked Response Audiometry, BERA) konnte ebenfalls in der oben beschriebenen schallisolierten Kammer durchgeführt werden (siehe Abschnitt 2.2). Nach Anästhesie (siehe Abschnitt 2.2) wurden subdermale Nadelelektroden am Vertex (Messelektrode), am Mastoid (Referenzelektrode) und am Fuß (Erdungselektrode) angebracht. Die Tiere sind unterhalb des Lautsprechers platziert worden, eine Wärmematte (Thermolux CM 15W, Acculux, Murrhardt, Germany) hielt die Körpertemperatur konstant bei 37°C. Ein Sinusgenerator (Modell SSU2, Werk für Fernmeldewesen, Berlin, Germany), zur Kontrolle der Ausgabefrequenz mit einem Impulszähler verbunden (Fluke 1941A Digital Counter, Scarborough, Ontario, Canada), diente zur Generierung kurzer Tonpulse (Pulslänge: 200 ms, Pulsfrequenz: 2,5 Hz) spezifischer Frequenzen (4, 8, 12, 16 und 20 kHz). Das Viking IV[®] Messsystem (Viasys Healthcare, Conshohocken, Pennsylvania, USA) zeichnete die reizkorrelierten Hirnstammantworten auf. Die Signale wurden verstärkt (100.000 x), gefiltert (Bandpassfilter 0,15-3 kHz) und über 300 Wiederholungen gemittelt. Nur die ersten zehn Millisekunden nach Reizpräsentation wurden aufgenommen, da die relevanten neuronalen Antworten in diesem Zeitfenster auftreten. Für jede untersuchte Frequenz sind vier Messungen mit unterschiedlichen Schalldrücken durchgeführt worden, die eine intensitätsabhängige, reproduzierbare Reizantwort auslösten und dadurch dem linearen Arbeitsbereich der beteiligten auditorischen Strukturen zugeordnet werden konnten. Es ergibt sich ein evoziertes Summenpotential mit bis zu fünf aufeinander folgenden Einzelwellen (die zeitliche Struktur ist dabei speziesabhängig), die die neuronale Aktivität der beteiligten auditorischen Regionen widerspiegeln. Die jeweiligen Wellen sind folgenden Strukturen zuzuordnen: I. distaler Bereich des Hörnervs, II. proximaler Bereich des

Hörnervs, III. Nucleus cochlearis, IV. superiorer Olivenkomplex, V. Eingang des lateralen Lemniscus in den inferioren Colliculus (Møller, 06). Die Antwortgröße nimmt bei steigender Lautstärke des Stimulus zu. Dies ist eine Standardmethode zur frequenzspezifischen Erfassung eines temporären bzw. permanenten Hörverlusts durch Bestimmung der Hörschwelle im Vergleich zu Kontrolltieren. Nach dem Ausmessen der Amplituden einer spezifischen BERA-Welle konnte eine Amplituden-Wachstums-Funktion (Input-Output-Funktion) für die jeweilige Frequenz erstellt werden. Es wurde eine lineare Regression an den linearen Abschnitt der Amplituden-Wachstums-Funktion angepasst. Der Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der Schallintensitätsachse ergab die frequenzspezifische Hörschwelle für das untersuchte Tier. Die Änderungen der Schalldruckpegel in Dezibel konnten in relativen Einheiten am Verstärker abgelesen werden. Es sind zwei Versuchsgruppen untersucht worden: 1. TTS-Gruppe (n=5); 2. PTS-Gruppe (n=6). Der mittlere Hörverlust der jeweiligen Versuchsgruppe ist relativ zur Hörschwelle der Kontrolltiere (n=7, nicht lärmexponiert) angegeben. Die Hörschwellenänderungen der Versuchsgruppen gegenüber der Kontrollgruppe sind für jede getestete Frequenz aufgrund der vorhandenen Normalverteilung der Daten beider Gruppen (Kolmogoroff-Smirnoff-Test) mittels t-Test für unabhängige Stichproben (SPSS Version 10.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) auf statistische Signifikanz getestet worden (Signifikanzniveau $p < 0,05$, alpha-Korrektur bei Mehrfachvergleichen).

2.4 Elektrophysiologische Einzelzellableitungen im Hirnschnitt *in vitro*

Die elektrophysiologische Bestimmung der Spontanaktivität von Neuronen in den untersuchten auditorischen Kerngebieten fand in akuten Hirnschnitten statt. An einem Versuchstag ist jeweils nur ein Tier untersucht worden. Die Maus wurde durch zervikale Dislokation (Luxation der Halswirbelsäule durch schnelles Strecken) getötet und mit einer Schere dekapitiert. Nach Entfernung der Kopfhaut ist mit einer kleinen Schere ein Längsschnitt durch den Knochen über die Schädelmitte vollzogen worden. Die beiden Hälften der Schädeldecke konnten zur

Seite weggeklappt werden, so dass das Gehirn frei zugänglich war. Eventuell vorhandene Reste der Dura sind mit einer feinen Pinzette entfernt worden. Während der gesamten Präparation, die insgesamt nicht länger als zwei Minuten dauerte (um eine Unterversorgung des Gewebes mit Nährstoffen und Sauerstoff zu verhindern), war darauf zu achten, dass die Gehirnoberfläche nicht beschädigt und das Gehirn nicht traumatisiert wurde. Das Gehirn ist mit einem kleinen, leicht abgewinkelten Spatel vollständig aus dem Schädel herausgehoben und in 4°C kalte artifizielle Cerebrospinalflüssigkeit (artificial cerebro spinal fluid, ACSF) überführt worden, welches während des gesamten Versuchs mit Carbogen (95% O₂ – 5% CO₂) oxygeniert wurde. Die ACSF enthielt folgende Konzentrationen entsprechender Substanzen: 124 mM NaCl, 3 mM KCl, 1,25 mM NaH₂PO₄, 1,8 mM MgSO₄, 1,6 mM CaCl₂, 10 mM Glucose, 26 mM NaHCO₃. Nach 2 Minuten konnte das Gehirn aus der Lösung genommen und mit einer Rasierklinge per Transversalschnitt der Cortex auf Höhe des Bregmas geblockt und auf der Schnittfläche mit Cyanacrylat-Klebstoff (Sekunden Alleskleber Gel, UHU GmbH, Bühl, Germany) in die Schneidewanne des Vibratoms (Modell 1000 plus, Vibratome, St. Louis, Missouri, USA) geklebt werden. Die Wanne ist mit ACSF (4°C) befüllt und von außen mit Eiswürfeln gekühlt worden. Mit einer Rasierklinge wurden 300 µm dicke Transversalschnitte angefertigt und diese für 2 Stunden in ACSF im Wärmebad bei 35 °C inkubiert. Nach der Inkubation wurde jeweils ein Schnitt in eine der beiden Submerged-Ableitkammern überführt. Die goldbeschichteten Messingkammern sind permanent mit oxygeniertem ACSF über eine Schlauchpumpe (Minipuls 3, Gilson, Paris, France) perfundiert worden (2,5 ml/min). Die Kammer ist mit einem Peltier-Element erwärmt und die Temperatur mit einem Messfühler über ein Steuerungselement (SCTC-20E, npi-elctronics, London, UK) konstant bei 36 °C gehalten worden. Ein kleiner Platinring fixierte den Hirnschnitt am Kammerboden. Drei Strukturen der aufsteigenden Hörbahn waren zu untersuchen: der Nucleus cochlearis (CN), der inferiore Colliculus (IC) und der Corpus geniculatum mediale (MGB). Die Begrenzungen der Areale im Schnitt konnten durch den Vergleich mit einem stereotaktischen Mausgehirnatlas (Paxinos und Franklin, 01) festgelegt werden (siehe Abb.2).

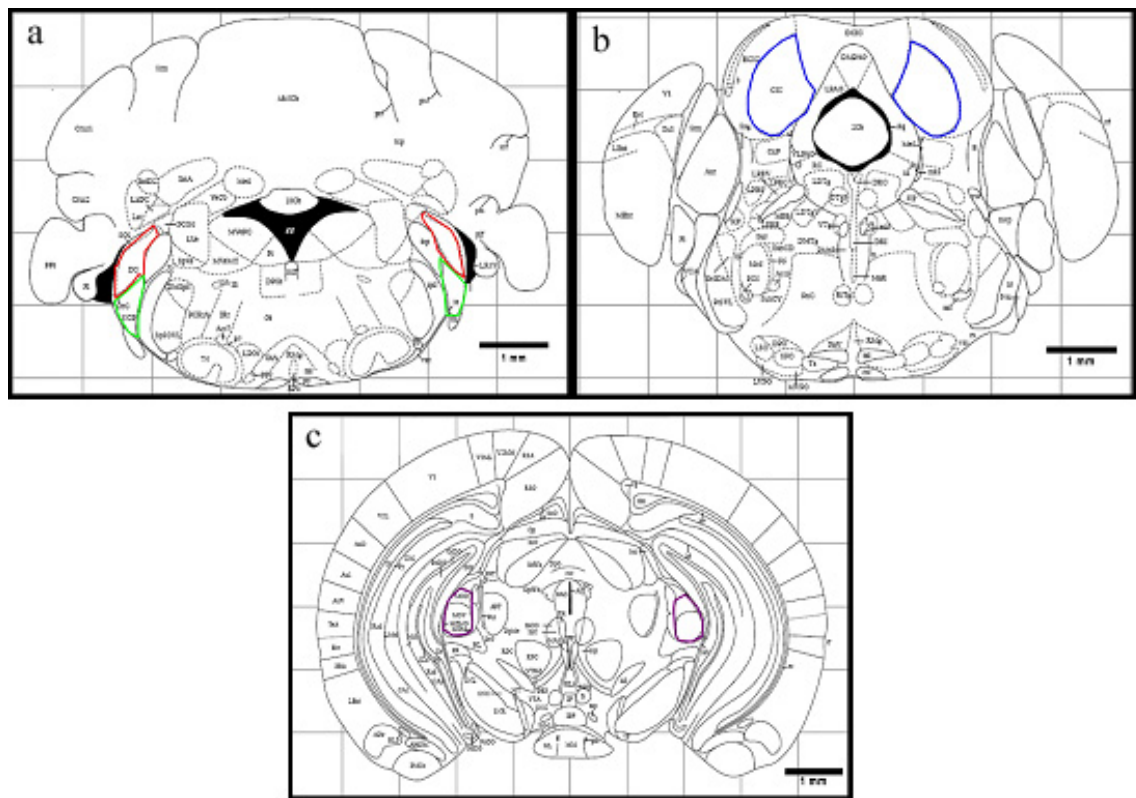


Abb.2: Transversalschnitte aus dem Atlas des Mausgehirns. Dargestellt sind die für diese Arbeit relevanten Schnittebenen. Die untersuchten Kerngebiete sind farbig umrandet. a) DCN (rot) und VCN (grün; Schnittebene: Bregma -6,12 mm). b) ICC (blau; Schnittebene: Bregma -5,02 mm). c) MGB (violett; Schnittebene: Bregma -3,16 mm). (Paxinos und Franklin, 01)

Die Ableitung der Aktionspotentiale spontanaktiver Neurone fand extrazellulär mit Glaselektroden statt. Die Elektroden wurden aus Borosilikat-Glasröhrchen (GB120-F10, Science Products, Hofheim, Germany) mit einem Pipettenziehgerät (Micropipette Puller P-97, Sutter Instruments Co., Novato, California, USA) gezogen und mit NaCl-Lösung (0,9%) befüllt. Der resultierende Elektrodenwiderstand betrug 1-2 MΩ. Das elektrische Potenzial wurde mit einem in der NaCl-Lösung befindlichen chlorierten Silberdraht gemessen und an einen Impedanzwandler weitergeleitet. Die Referenz- und die Erdungselektrode waren an der Ableitkammer angebracht, während die Spitze der Messelektrode auf der Schnittoberfläche platziert war. Das Signal wurde an einen Messverstärker (Modell 1800, A-M Systems Inc., Sequim, Washington, USA) weitergeleitet, gefiltert (Bandpass 0,3-20 kHz), 10000-fach verstärkt und auf einem Oszillographen

(Tektronix 2201, Beaverton, Oregon, USA) dargestellt. Die Elektrode ist nun langsam mit einem hydraulischen Feinvortrieb (MHW-4, Narishige Int., Tokyo, Japan) in den Schnitt hinein gefahren worden. Spontanaktive Neurone wurden am Oszillographen visualisiert, die Signale über einen A/D-Wandler (CED 1401 Plus, Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) digitalisiert (Samplingrate: 10 kHz) und mittels der Spike 2 Software (Version 2.02, Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) aufgezeichnet und zur weiteren Bearbeitung gespeichert. Die Aktivität jedes Neurons ist über 3 Minuten aufgezeichnet, Templates der Aktionspotentiale offline erstellt und herausgefiltert und die Spontanaktivität in Hertz berechnet worden. Jeder Hirnschnitt sollte an möglichst vielen Stellen untersucht werden, um die Aktivität einer großen Anzahl Neurone aufzuzeichnen. Für jede Versuchs- und Kontrollgruppe konnten pro Kerngebiet circa 40 Neurone aufgenommen werden, wodurch sich eine unterschiedliche Anzahl Tiere je Gruppe ergab. Die beschallten Versuchstiere (siehe Abschnitt 2.2) wurden entweder direkt nach der Beschallung (TTS-Gruppe, n=9) oder eine Woche später (PTS-Gruppe, n=11) untersucht. Die gemittelten Aktivitäten der Neurone jedes Kerngebiets pro Gruppe sind jeweils mit der Kontrollgruppe (nicht beschallt, n=18) statistisch verglichen worden. Je nach Verteilung der Daten wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben (bei Normalverteilung) oder ein Mann-Whitney U-Test (ohne Normalverteilung) durchgeführt (SPSS Version 10.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA; Signifikanzniveau $p < 0,05$, alpha-Korrektur bei Mehrfachvergleichen). Weiterhin wurde die Verteilung der Neurone, sofern diese eindeutig zu lokalisieren waren, nach Isofrequenzbereichen gegliedert. Für das jeweilige Kerngebiet fand ein statistischer Vergleich der Aktivitäten im tief-, mittel-, und hochfrequenten Bereich mittels ANOVA (Posthoc: Bonferroni-Test; $p < 0,05$) statt (DCN und VCN (Frisina und Walton, 01); IC (Casseday et al., 02); MGB Meerschwein (Redies und Brandner, 91)), um Rückschlüsse ziehen zu können, ob in bestimmten Frequenzregionen (Isfrequenzen) unterschiedliche Aktivitätsmuster auftreten. Außerdem ist der Einfluss der Tageszeit auf die neuronale Aktivität durch Berechnung des Korrelationskoeffizienten dargestellt, um eventuell auftretende Aktivitätsänderungen mit zunehmender Inkubationsdauer festzustellen. Dies konnte nur für einen Teil der Stichprobe durchgeführt werden, da die

entsprechenden Daten nicht für alle Neurone vorlagen. Ein statistisch erkennbarer Zusammenhang ist für einen Koeffizienten unter -0,6 oder über 0,6 anzunehmen.

2.5 Histologische Bestimmung von Zelldichten

Um die zentralen anatomischen Auswirkungen einer Lärmexposition in der Maus zu untersuchen, sind histologische Schnittpräparate des Gehirns angefertigt worden, um in diesen direkt die Zelldichten zu bestimmen. Die Tiere wurden lärmexponiert und direkt im Anschluss (TTS-Gruppe) oder nach einer Woche (PTS-Gruppe) perfundiert. Dazu fand eine tiefe Narkotisierung der Tiere statt, wobei sich die Dosis aus Abschnitt 2.2 verdoppelte, um ein Aufwachen zu verhindern. Per Reflextest (Kneifen in den Fuß) konnte die Wirksamkeit der Anästhesie überprüft werden. Blieb eine Reaktion aus, sind die Tiere auf dem Rücken liegend mit Klebeband an den Vorder- und Hinterbeinen in einer Kunststoffwanne fixiert worden. Mit einer Schere wurde die Bauchhöhle durch anheben und Einschneiden der Oberhaut und des darunter liegenden Bindegewebes am unteren Rand des Brustbeins zu beiden Seiten hin geöffnet. Nach Durchtrennung des darüber liegenden Zwerchfells kollabierte die Atmung sofort. An beiden Flanken des Tieres wurden nun die Rippenbögen und das darüber liegende Gewebe durchtrennt. Der gesamte Brustkorb ist unterhalb des Halses abgetrennt und somit das noch schlagende Herz freigelegt worden. Der das Herz umschließende Herzbeutel wurde vorsichtig mit einer Mikroschere aufgeschnitten und entfernt. Die Perfusion erfolgte durch Einstechen einer Perfusionskanüle in die linke Hauptkammer des Herzens. Dabei wurde die Nadel vom caudalen Ende vorsichtig eingeführt und vorgeschoben und nach richtiger Positionierung fixiert. Die erste Perfusionslösung (NaCl-Lösung 0,9 %) wurde mit einer Überdruckpumpe (20 ml/min, Pumpendruck 0,1 bar) in den Kreislauf gespült. Die gleichzeitige Öffnung des Herzbeutels mit einer Mikroschere spülte das Blut aus dem Kreislaufsystem des Tieres. Nach einigen Minuten wurde die Leber hell und die austretende Flüssigkeit klar und es konnte mit der zweiten Lösung aus 3 % Paraformaldehyd (PFA, in PBS 0,2 M) als Fixanz weitere 5-10 Minuten

perfundiert werden. Eine gleichmäßige Fixierung des Gewebes zeigte sich durch eine eintretende Starre in den Extremitäten. Anschließend wurde das Tier dekapitiert und die Haut vom Kopf abgezogen. Das Gehirn wurde wie in Abschnitt 2.4 sehr vorsichtig aus dem Schädel heraus präpariert. Zur Aushärtung des Gewebes fand eine Lagerung des Gehirns über Nacht in 3 % PFA im Kühlschrank bei 7 °C statt. Zur weiteren histologischen Aufbereitung erfolgte die Einbettung des Gehirns in Paraffin in einem Einbettautomaten (Leica EG 1160 Histoemmbeder, Leica Microsystems, Wetzlar, Germany). Am Mirkotom (Sartorius-Werke AG, Göttingen, Germany) wurden Transversalschnitte mit einer Dicke von 10 µm des eingebetteten Gehirns angefertigt und jeder zweite davon auf Gatenby-Slides, gelatinebeschichtete Objektträger, aufgezogen und über Nacht getrocknet. Zur Darstellung der Zellkörper und insbesondere der Zellkerne wurde eine Hämalaun-Eosin-Färbung nach folgendem Rezept durchgeführt:

1. RotiHistol [®] (Carl Roth, Karlsruhe, Germany)	10 Minuten
2. RotiHistol [®] (Carl Roth, Karlsruhe, Germany)	10 Minuten
3. Ethanol 90%	5 Minuten
4. Ethanol 70%	5 Minuten
5. Aqua dest.	5 Minuten
6. Hämalaun-Lösung (sauer, nach Mayer)	4 Minuten
7. Aqua dest.	1 Minute
8. Spülen in fließendem Leitungswasser	10 Minuten
9. Eosin 0,1%	3 Minuten
10. Aqua dest.	20 Sekunden
11. Ethanol 70% (Differenzierung)	3 Minuten
12. Ethanol 90%	1 Minute
13. Ethanol abs.	1 Minute
14. RotiHistol [®] (Carl Roth, Karlsruhe, Germany)	1 Minute
15. RotiHistol [®] (Carl Roth, Karlsruhe, Germany)	1 Minute oder länger

Die Objektträger mit den gefärbten Schnitten wurden anschließend mit Roti[®]-Histokitt (Carl Roth, Karlsruhe, Germany) unter Deckgläsern eingedeckelt und wiederum über Nacht getrocknet. Die fertigen Präparate wurden zur weiteren

Auswertung mikroskopisch vergrößert (100 x, Nikon Eclipse E 200, Nikon Corp., Tokyo, Japan) und die relevanten Gehirngebiete mit Hilfe des Mausgehirnatlas ((Paxinos und Franklin, 01); siehe Abb.2) mit einer auf das Mikroskop geschraubten Kamera (Nikon CoolPix 5000, Nikon Corp., Tokyo, Japan) fotografiert. Am Computer sind mit dem Programm Photoshop (Adobe Photoshop Elements, Adobe Corp., San Jose, California, USA) Ausschnitte definierter Größe von jedem untersuchten Kerngebiet angefertigt worden. Die Ausschnitte vom DCN hatten eine Originalgröße von 0,13 x 0,13 mm. Dabei fand eine Unterscheidung zwischen dem hochfrequenten (dorsaler DCN) und tieffrequenten Bereich (ventraler DCN) der Fusiform-Schicht des Kerngebietes statt (Frisina und Walton, 01), da die Zellverteilung im DCN sehr inhomogen ist (Ehret und Fischer, 91). Die Ausschnitte vom VCN hatten eine Größe von 0,1 x 0,23 mm und die Ausschnitte vom IC (zentraler Kern, ICC) eine Größe von 0,4 x 0,4 mm. Im MGB sind die Untereinheiten (dorsal, ventral und medial) einzeln untersucht worden. Die Ausschnittgröße betrug im MGBd 0,21 x 0,2, im MGBv 0,21 x 0,39 und im MGBm 0,1 x 0,39 Millimeter. Als Kontrollgebiet wurden Ausschnitte aus der nichtauditorischen Molekularschicht des Cerebellum (0,08 x 0,6 mm) ausgewählt. Von den Ausschnitten (20 Slices pro Gehirnregion und Tier) sind Ausdrucke angefertigt und die Anzahl der darin vorhandenen Zellen mittels Handauszählung bestimmt worden. Um methodisch bedingte Unterschiede (z.B. unterschiedlich starke Schrumpfung des Gewebes während des Fixier- und Einbettvorgangs) zwischen einzelnen Tieren auszuschließen, wurden die Zellzahlen der auditorischen Kerngebiete auf die des nichtauditorischen Kontrollgebietes normiert. Für jedes Kerngebiet ist der relative Zellverlust der Versuchsgruppen zur jeweiligen Kontrolle angegeben. Im Vorfeld der histologischen Untersuchungen wurden die Tiere mit einem Schalldruck von 115 dB SPL beschallt (siehe Abschnitt 2.2). Es wurden die akuten Auswirkungen der Beschallung (TTS-Gruppe, n=6) ebenso wie die langfristige Wirkung eine Woche später (PTS-Gruppe, n=5) untersucht. Die Daten der jeweiligen Versuchsgruppen waren mit denen unbehandelter Kontrolltiere (n=7) für jedes Kerngebiet zu vergleichen. Zur statistischen Betrachtung ist je nach Datenverteilung ein t-Test für unabhängige Stichproben (bei Normalverteilung) oder ein Mann-Whitney U-Test (ohne Normalverteilung) durchgeführt worden (SPSS Version 10.0, SPSS Inc., Chicago,

Illinois, USA; Signifikanzniveau $p < 0,05$, alpha-Korrektur bei Mehrfachvergleichen).

2.6 Untersuchung calciumabhängiger neuronaler Aktivität mittels manganverstärkter Magnetresonanztomographie (MEMRI)

In diesem Abschnitt der Untersuchung sollten lärminduzierte Aktivitätsänderungen in der aufsteigenden Hörbahn *in vivo* dargestellt werden. Durch die Substituierung von intrazellulärem Calcium durch Mangan kann die calciumabhängige neuronale Aktivität abgebildet werden. Manganionen dienen dabei als dosis- und zeitabhängiges Kontrastmittel (systemisch verabreicht als intraperitoneale Manganchlorid-Injektion), da sie im T1-gewichteten MRT-Scan eine Signalverstärkung hervorrufen (Cory et al., 87; Kang und Gore, 84; Silva et al., 04; Watanabe et al., 02). Paramagnetisches Mn^{2+} gelangt über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn und dort während neuronaler Aktivierung über spannungssensitive Calciumkanäle in die Synapsen, wo es sich aufgrund eines langsamen Abtransports anreichert (Drapeau und Nachshen, 84; Lin und Koretsky, 97; Narita et al., 90; Pautler, 06; Takeda, 03). Die optimale Anreicherung von Mangan in den betreffenden Hirnregionen findet innerhalb von 24 Stunden nach intraperitonealer Applikation statt (Lee et al., 05). Diese zeitliche Trennung zwischen Kontrastmittel-Akkumulation und Messung ist bei Aktivitätsuntersuchungen im auditorischen System in einem geräuschintensiven MRT-Scanner von essentieller Bedeutung (Watanabe et al., 08).

24 Stunden vor den Messungen im Tomographen wurde den Versuchstieren eine intraperitoneale Injektion einer Manganchlorid-Lösung verabreicht (30 mM in 0,9% NaCl, Dosierung 0,4 mmol/kg Körpergewicht). Diese nichttoxische Dosis produzierte in früheren Studien am auditorischen System eine gute Signalverstärkung im T1-MRT-Signal (Shukakidze et al., 03; Yu et al., 05). Die MRT-Messungen sind an einem 7 Tesla Kleintier-Scanner (Pharmascan 70/16AS, Bruker BioSpin, Ettlingen, Germany) mit einem Magneten mit horizontaler Bohrung (16 cm Innendurchmesser) und einem abgeschirmten Gradienten

(Innendurchmesser 9 cm) mit einer H-Resonanzfrequenz von 300 MHz und einer maximalen Gradientenstärke von 300 mT/m durchgeführt worden. Zur Bildgebung diente eine ^1H -RF Quadratur-Volumenspule mit einem 20 mm Innendurchmesser. Datenaufnahme und Bildverarbeitung erfolgten mit der Bruker Software Paravision 4.0. Die Mäuse wurden während der Messungen auf einer wasserbeheizten Matte platziert, um die Körpertemperatur konstant bei 37 °C zu halten. Die Anästhesie fand mittels einer Isofluran-Inhalationsnarkose statt. Diese wurde induziert mit 3% und aufrechterhalten mit 1,5-2% Isofluran (Forene, Abbot, Wiesbaden, Germany) in 0,5 L/min 100% O₂ und über eine Gesichtsmaske bei ständiger Kontrolle der Atmung (Small Animal Monitoring & Gating System, SA Instruments, Stony Brook, New York, USA) verabreicht. Zur manganverstärkten Magnetresonanztomographie ist eine T1-gewichtete 2D Turbo Spinecho-Sequenz verwendet worden (TR/TE=938/10,6 ms, RARE Faktor 2, 6 Mittelungen). 35 Axialschnitte mit einer Schichtdicke von 0,3 mm, einem Blickfeld von 2,85 x 2,85 cm und einer Matrix von 256 x 256 wurden so positioniert, dass sie das Gehirn vom Hirnstamm bis zu den auditorischen Vorderhirngebietern erfassten. Die resultierende Auflösung innerhalb einer Ebene betrug 111 µm. Zur Analyse der Signalintensitäten diente das Programm Analyze 5.0 (AnalyzeDirect Inc., Lenexa, USA). Mit Hilfe des Mausgehirnatlas ((Paxinos und Franklin, 01); siehe Abb.2) wurden standardisierte Regions of Interest (ROI's) der auditorischen Hirnareale (DCN, VCN, IC, MGB) in den MRT-Bildern definiert (Beispiel siehe Abb.3), um die Signalintensitäten der Areale zwischen den Versuchsgruppen vergleichen zu können. Vor der statistischen Analyse wurden die Intensitäten in jedem Schnitt auf ein Referenzgebiet (Muskel) normiert, um die Unterschiede hinsichtlich des Grundrauschens (Helligkeit) zwischen einzelnen Aufnahmen zu kompensieren.

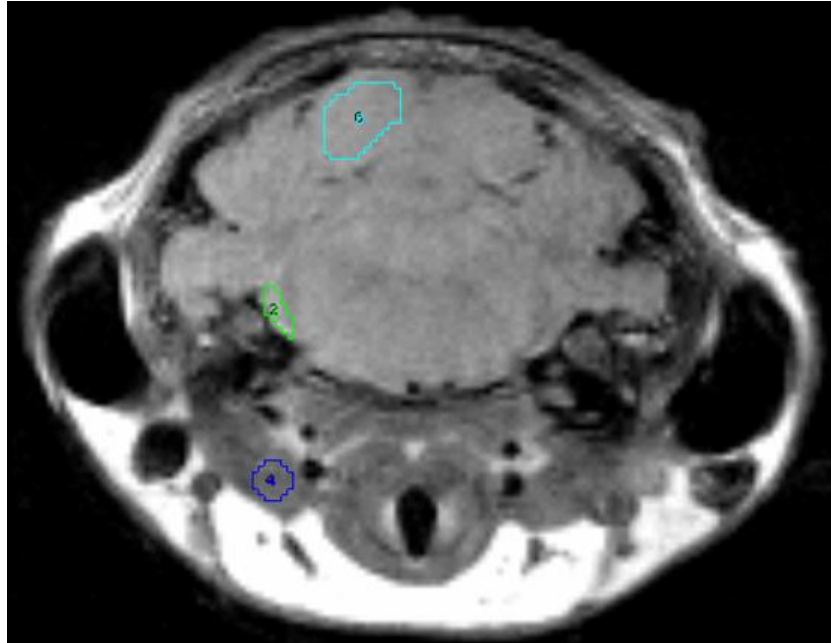


Abb.3: MRT-Transversalbild des Mauskopfes. Farblich gekennzeichnet sind die ROI's der in diesem Schnitt relevanten Strukturen, wie sie auch im Auswertprogramm Analyze 5.0 markiert wurden (IC: türkis; VCN: grün; Muskel: blau).

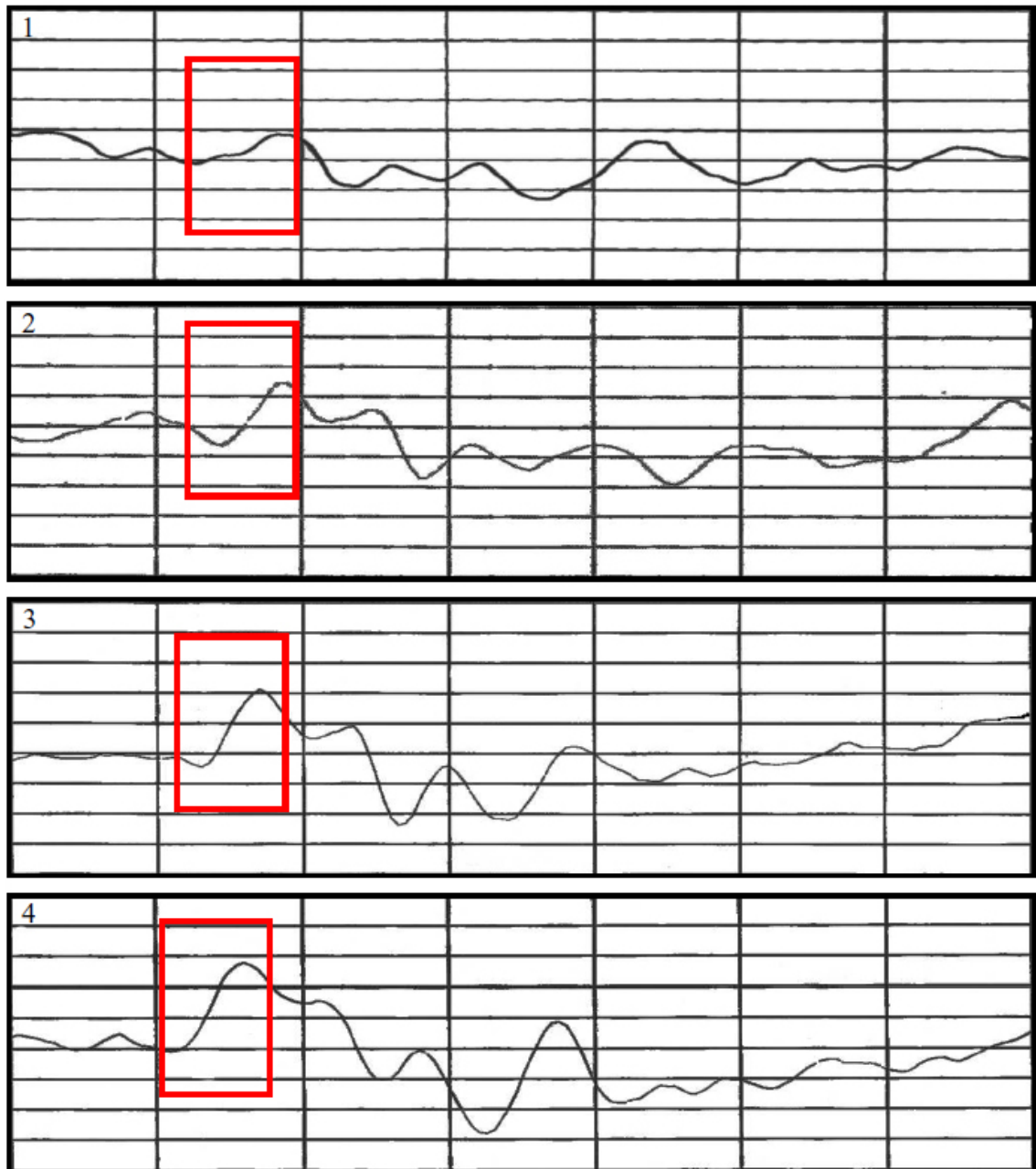
Die Beschallung der Versuchsgruppen erfolgte vor der MEMRI-Untersuchung bei 115 dB SPL. Jeweils eine TTS-Gruppe (n=7, Messung im MRT 24 Stunden nach der Beschallung) und eine PTS-Gruppe (n=7, Messung im MRT eine Woche nach der Beschallung) wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen. Da das Narkosemittel als NMDA-Rezeptor-Blocker die neuronale Aktivität und damit die Mangananreicherung im Gehirn beeinflusst und bei systemischer Applikation erst vom Organismus abgebaut werden muss, ist die Kontrolle (n=9) für die TTS-Gruppe vor der Manganchlorid-Injektion für drei Stunden anästhesiert worden (siehe Abschnitt 2.2), um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten (Engelhardt, 97; Itoh et al., 08). Die Kontrolle (n=7) für die PTS-Gruppe blieb aufgrund der zeitlichen Distanz zwischen Behandlungs- und Messzeitpunkt unbehandelt. Die Signalintensitäten für jedes Kerngebiet pro Gruppe wurden mit der jeweiligen Kontrollgruppe statistisch verglichen. Je nach Verteilung der Daten ist ein t-Test für unabhängige Stichproben (bei Normalverteilung) oder ein Mann-Whitney U-Test (ohne Normalverteilung) durchgeführt worden (SPSS Version 10.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA; Signifikanzniveau $p < 0,05$). Außerdem wurde das Hirnvolumen (für jedes Tier normiert auf das Kopfvolumen) der

Kontroll- und Versuchsgruppen mittels t-Test ($p < 0,05$) miteinander verglichen, um einen kurz- als auch langfristigen Einfluss der Beschallung auf das Gewebevolumen zu überprüfen.

3 Ergebnisse

3.1 Bestimmung der frequenzspezifischen Hörschwelle mittels akustisch evozierter Hirnstammaudiometrie

Im Folgenden werden die Ergebnisse der durchgeführten Experimente präsentiert werden. Zunächst sollen die Daten der Hirnstammaudiometrie dargestellt werden, um den durch das Lärmtrauma ausgelösten Hörverlust akut nach der Beschallung und eine Woche später zu ermitteln. Diese Daten bilden anschließend die Basis für die Resultate der weiteren Versuche im Hinblick auf physiologische und anatomische Veränderungen, die durch einen temporären oder permanenten Hörverlust bedingt sind. Aufgrund der aus den Einzelmessungen erstellten Amplituden-Wachstums-Funktion (Beispiel siehe Abb. 4) der evozierten audiometrischen Feldpotentiale konnte für jedes Tier eine frequenzspezifische Hörschwelle ermittelt werden. Diese Daten wurden über die jeweilige Versuchsgruppe gemittelt.



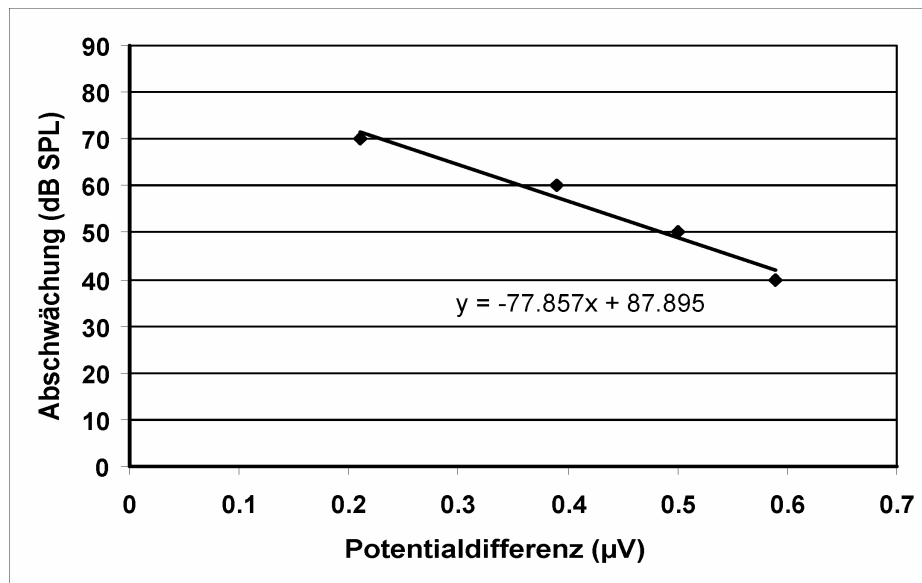


Abb. 4: Oben: Beispiel für 4 Einzelmessungen der auditorisch evozierten Hirnstammpotentiale bei einer Frequenz von 20 kHz mit unterschiedlichen Schalldruckpegeln. Die rote Umrandung kennzeichnet die ausgewertete BERA-Welle (Differenz Minimum-Maximum), wobei die Potentialerhöhung und die Latenzzeitverringerung mit steigender Stimulationsintensität deutlich wird. Es handelt sich um die Messungen eines Normaltieres, wobei sich die relative Lautstärke um jeweils 10 dB SPL (von 1 bis 4) erhöht. Skalierung: 1 Teilstrich vertikal = 0,2 µV, 1 Teilstrich horizontal = 1 ms. Unten: Amplituden-Wachstums-Funktion aus den Einzelmessungen. Aus dem Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der y-Achse (88 dB SPL) ergibt sich die Hörschwelle des Tieres bei dieser Frequenz als Abschwächung in dB SPL gegenüber der Maximalleistung des Verstärkers als Referenz.

Der jeweilige Hörverlust ist relativ zur Hörschwelle der Kontrolltiere angegeben. Daraus ergibt sich die Darstellung in Abb. 5. Der Hörverlust der TTS-Gruppe (n=5) betrug zur Hörschwelle der Kontrolle (n=7) bei 4 kHz 52 dB (±1,65), bei 8 kHz 58 dB (±1,45), bei 12 kHz 57 dB (±1,3), bei 16 kHz 69 dB (±2,85) und bei 20 kHz 60 dB (±1,55). Nach einer einwöchigen Regenerationsphase bildete sich eine PTS aus, wobei sich die Stärke des Hörverlusts gegenüber der TTS-Gruppe reduzierte. Im Vergleich zu den Kontrolltieren ergab sich ein mittlerer Hörverlust von 42 dB (±2,1) bei einer Testfrequenz von 4 kHz, von 39 dB (±1,35) bei 8 kHz, von 34 dB (±1,95) bei 12 kHz, von 42 dB (±2,5) bei 16 kHz und von 33 dB (±2,65) bei einer Frequenz von 20 kHz. Sowohl für die TTS-, als auch für die PTS-Gruppe erwies sich die Erhöhung der Hörschwelle für alle Frequenzen als statistisch

hochsignifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Der Vergleich zwischen den beiden Versuchsgruppen zeigte, dass die Phase nach dem Lärmtrauma zu einer Verringerung des Hörverlusts führte, wobei dies nur für die getesteten Frequenzen von 8 kHz bis 20 kHz signifikant war ($p < 0,005$). Bei einer Testfrequenz von 4 kHz wurde das statistische Signifikanzniveau überschritten ($p = 0,177$).

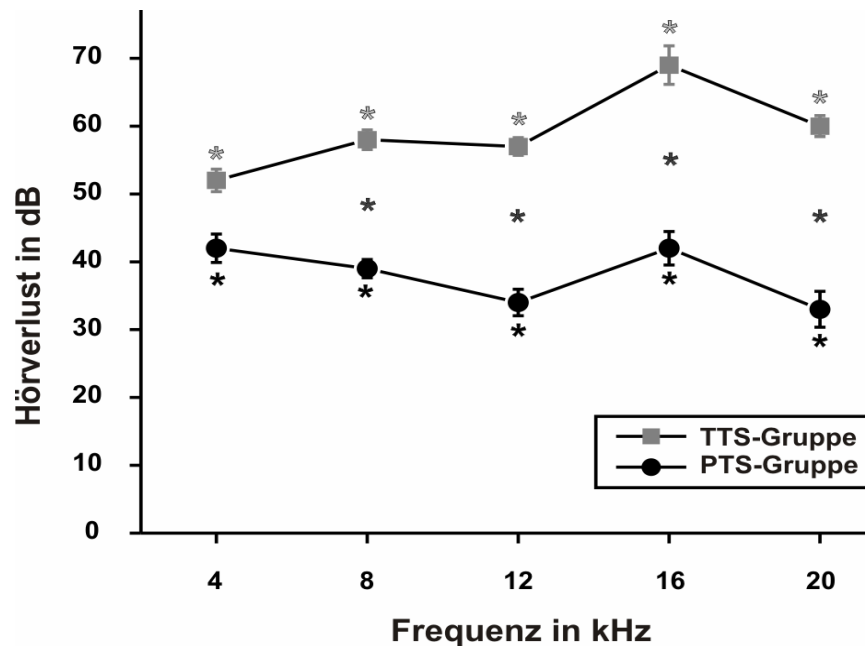


Abb. 5: Darstellung des frequenzspezifischen mittleren relativen Hörverlusts (\pm S.E.) der beiden Versuchsgruppen (TTS ($n=5$) und PTS ($n=6$)) zur Kontrollgruppe ($n=7$). Hochsignifikante Unterschiede liegen sowohl für den Vergleich zwischen TTS-Gruppe und Kontrolle (hellgraue Sternchen), als auch zwischen PTS-Gruppe und Kontrolle (schwarze Sternchen) bei allen getesteten Frequenzen vor. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Versuchsgruppen ergeben sich für 8, 12, 16 und 20 kHz (dunkelgraue Sternchen).

Die dargestellten Ergebnisse zeigen deutlich, dass sich nach einer breitbandigen Lärmexposition ein markanter temporärer Hörverlust einstellt, der sich nach einer Regenerationsphase von einer Woche wieder signifikant reduziert. Die Lärmschädigung ist allerdings von so großem Ausmaß, dass sich der Ausgangszustand nicht wieder einstellt und sich ein permanenter Hörverlust etabliert, der zur Kontrolle ebenfalls signifikant verschieden ist.

3.2 Elektrophysiologische Einzelzellableitungen im Hirnschnitt *in vitro*

Zur Bestimmung lärmbedingter Veränderungen der Spontanaktivität wurden extrazelluläre Ableitungen im Hirnschnitt durchgeführt. Die neuronale Aktivität wurde im Programm Spike 2 aufgenommen, digitalisiert und zur weiteren Datenverarbeitung ausgewertet. Nachdem von den Aktionspotentialen eines Neurons Templates zur eindeutigen Zuordnung angefertigt worden sind, wurde die Spikerate je Sekunde berechnet und über einen Zeitraum von 3 Minuten gemittelt (vgl. Abb. 6).

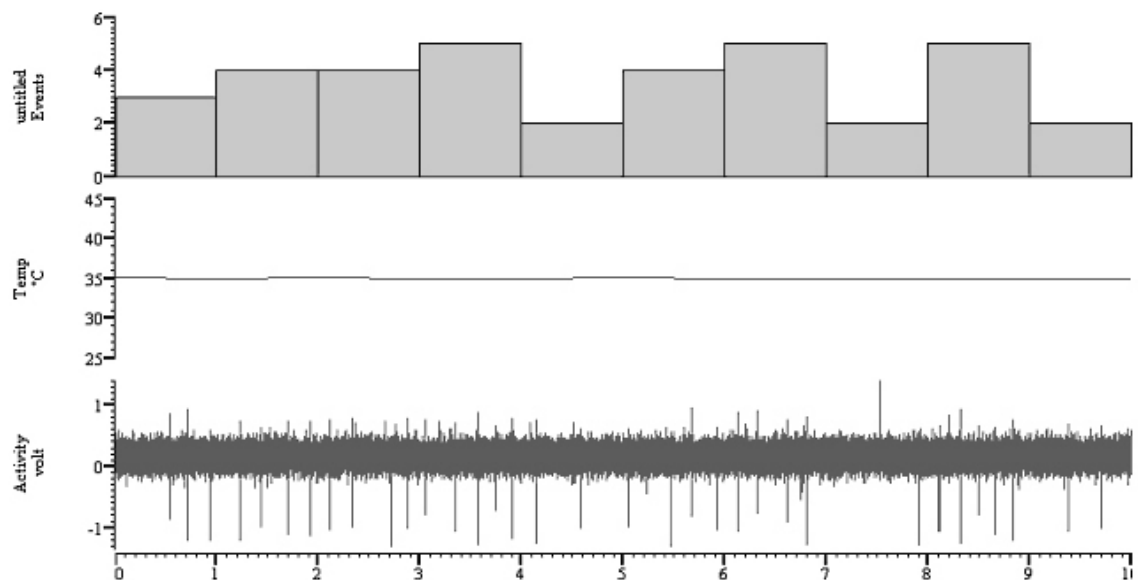


Abb. 6: Aufnahme eines spontanaktiven CN-Neurons aus dem Hirnschnitt eines Kontrolltieres. Dargestellt ist ein 10-Sekunden-Ausschnitt (x-Achse) einer Spike2-Datei. Im unteren Diagramm ist die gefilterte neuronale Aktivität dargestellt. Die aus dem Hintergrundrauschen herausstehenden Spitzen stellen extrazellulär gemessene Aktionspotentiale dar. Von diesen wurden Templates erstellt, welche anschließend zur Auswertung gebracht wurden. Die resultierende Aktionspotentialfrequenz ist als Histogramm (oberes Diagramm) dargestellt. Im mittleren Diagramm ist die Temperatur innerhalb der Ableitkammer aufgezeichnet.

Die Frequenzen (angegeben als Impulse pro Sekunde) der Spontanaktivität der aufgenommenen Neurone wurden pro Kerngebiet (CN, IC und MGB) und Versuchsgruppe (TTS: 9 Tiere; PTS: 11 Tiere) zusammengefasst. Es wurden

Mittelwerte (\pm S.E.) gebildet und diese mit denen der Kontrollgruppe (18 Tiere) verglichen. Im Nucleus cochlearis ergab sich eine mittlere Aktivität der Zellen in der akut nach Beschallung untersuchten TTS-Gruppe ($n=45$) von 13,15 imp/s ($\pm 0,56$). Dies stellt eine signifikante Erhöhung der Aktionspotentialrate gegenüber der Kontrollgruppe ($n=42$) mit einer Frequenz von 9,69 imp/s ($\pm 0,54$) dar ($p < 0,005$). Die PTS-Gruppe ($n=44$) hingegen zeigte mit 10,40 imp/s ($\pm 0,83$) gegenüber der Kontrolle keine signifikanten Veränderungen in der neuronalen Feuerrate. Die Größenordnung der Mittelwerte im DCN (Kontrolle: 9,01 imp/s ($\pm 1,46$), TTS: 12,92 imp/s ($\pm 1,72$), PTS: 10,36 imp/s ($\pm 2,06$)) und VCN (Kontrolle: 10,63 imp/s ($\pm 1,66$), TTS: 14,17 imp/s ($\pm 1,79$), PTS: 9,41 imp/s ($\pm 2,13$)) der Versuchsgruppen und deren Verhältnis zueinander bleiben auch bei separater Betrachtung erhalten (vgl. Abb. 8).

Die Spontanaktivitäten in den höheren Strukturen der aufsteigenden Hörbahn zeigten in beiden Versuchsgruppen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Spontanaktivität in diesen Regionen war insgesamt geringer als im CN. Im IC lag die Aktionspotentialfrequenz in der TTS-Gruppe ($n=40$) bei 5,85 imp/s ($\pm 0,25$) und in der PTS-Gruppe ($n=45$) bei 5,32 imp/s ($\pm 0,35$). Im Vergleich dazu waren die Werte der Kontrollgruppe ($n=40$) mit 4,87 imp/s ($\pm 0,25$) nicht signifikant verringert. Ein ähnliches Bild ergab sich für die Daten im MGB. Hier lag die Spontanaktivität der Kontrolle ($n=40$) bei 5,80 imp/s ($\pm 0,25$), die der TTS-Gruppe ($n=41$) bei 6,82 imp/s ($\pm 0,34$) und die der PTS-Gruppe ($n=43$) bei 5,6 imp/s ($\pm 0,33$). Auch hier konnten aufgrund der statistischen Auswertung keine signifikanten Veränderungen ausgemacht werden (siehe Abb. 7A). Betrachtet man die prozentualen Veränderungen der Aktivitäten der jeweiligen Kerngebiete der Versuchsgruppen, so zeigt sich, dass in der TTS-Gruppe neben der signifikanten Erhöhung im CN (+35% im Vergleich zur Kontrolle) auch eine tendenzielle, wenn auch nicht signifikante Aktivitätszunahme in den hierarchisch höheren Strukturen vorliegt (IC: +20%, MGB: +18%). In der PTS-Gruppe ist hingegen keine Veränderung in diesem Maße vorhanden. Im CN (+5%) und IC (+9%) sind nur leichte Aktivitätszunahmen zu verzeichnen, im MGB (-4%) verringert sich die Aktivität sogar geringfügig (siehe Abb. 7B).

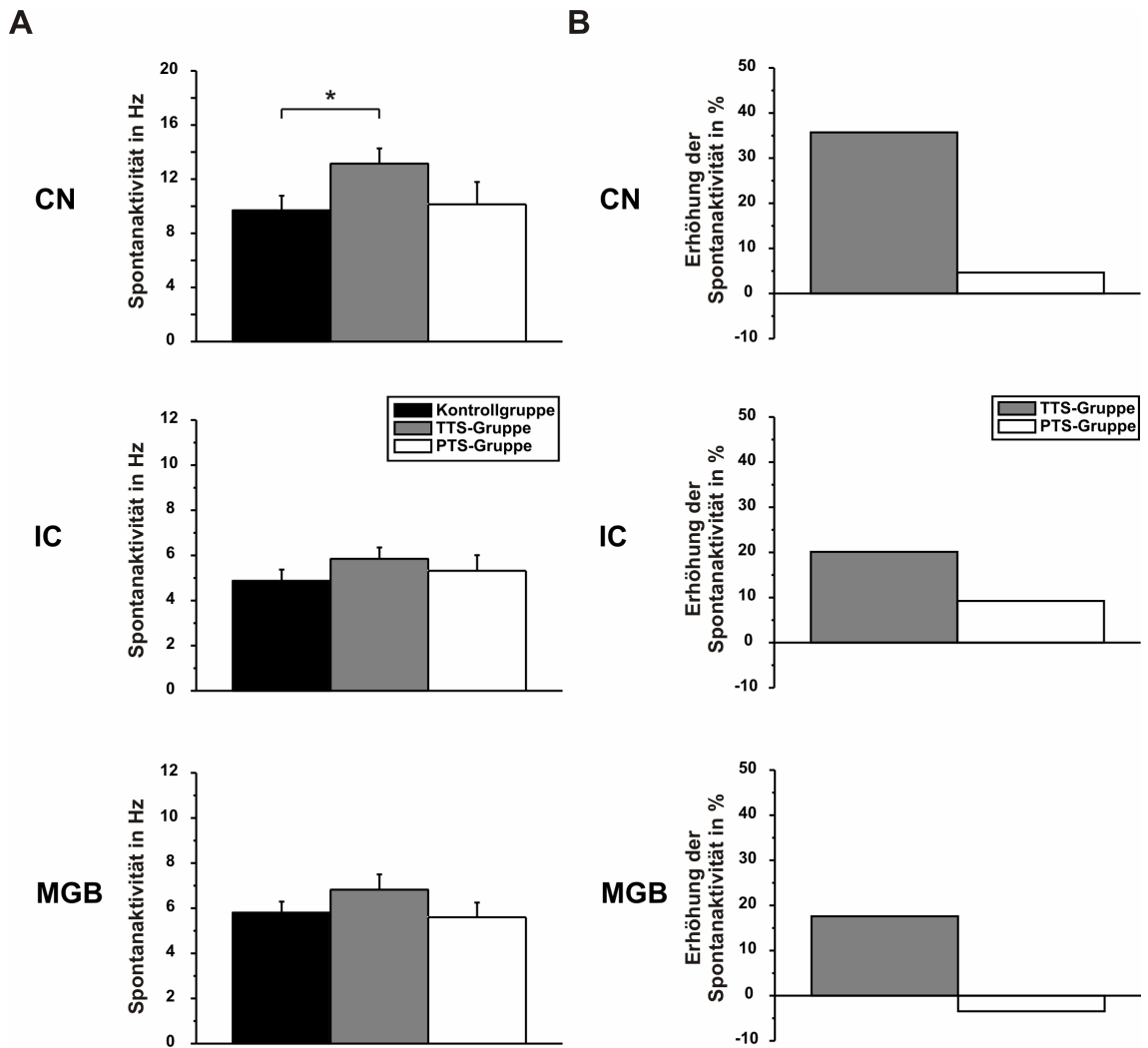


Abb. 7: A) Mittlere Spontanaktivitäten der Neurone (\pm S.E.) in den untersuchten Gehirnregionen (CN, IC und MGB) für die jeweiligen Versuchsgruppe (TTS-Gruppe: 9 Tiere; PTS-Gruppe: 11 Tiere) im Vergleich zur Kontrolle (18 Tiere). Signifikante Änderungen (mit Sternchen gekennzeichnet) in den Feuerraten ergaben sich nur im CN, wobei eine Erhöhung der Spontanaktivität in der TTS-Gruppe gegenüber der Kontrolle festgestellt werden konnte. B) Prozentuale Veränderungen der mittleren Spontanaktivitäten je Kerngebiet in den Versuchsgruppen in Bezug zur Kontrolle.

Zur Untersuchung der Aktivitätsverteilung im Hinblick auf die Isofrequenzabbildung in den jeweiligen Kerngebieten wurden die Neurone nach ihrer Feuerrate klassifiziert und schematisch die Lage in der Hirnregion dargestellt (Abb. 8). Die tonotop organisierten auditorischen Strukturen (DCN, VCN, ICC,

MGBv) wurden je untersuchter Gruppe in drei Frequenzbereiche (hoch-, mittel- und tieffrequent) unterteilt und jeweils die mittleren neuronalen Aktivitäten eines Frequenzbandes mit den anderen Frequenzen auf signifikante Unterschiede (ANOVA) verglichen. Dadurch sollte untersucht werden, ob ein spezifischer Frequenzbereich einen überproportionalen Anteil an der mittleren Gesamtaktivität des Kerngebietes besitzt. Eine Unterschreitung des statistischen Signifikanzniveaus konnte allerdings für keine Struktur in einer der Untersuchungsgruppen festgestellt werden.

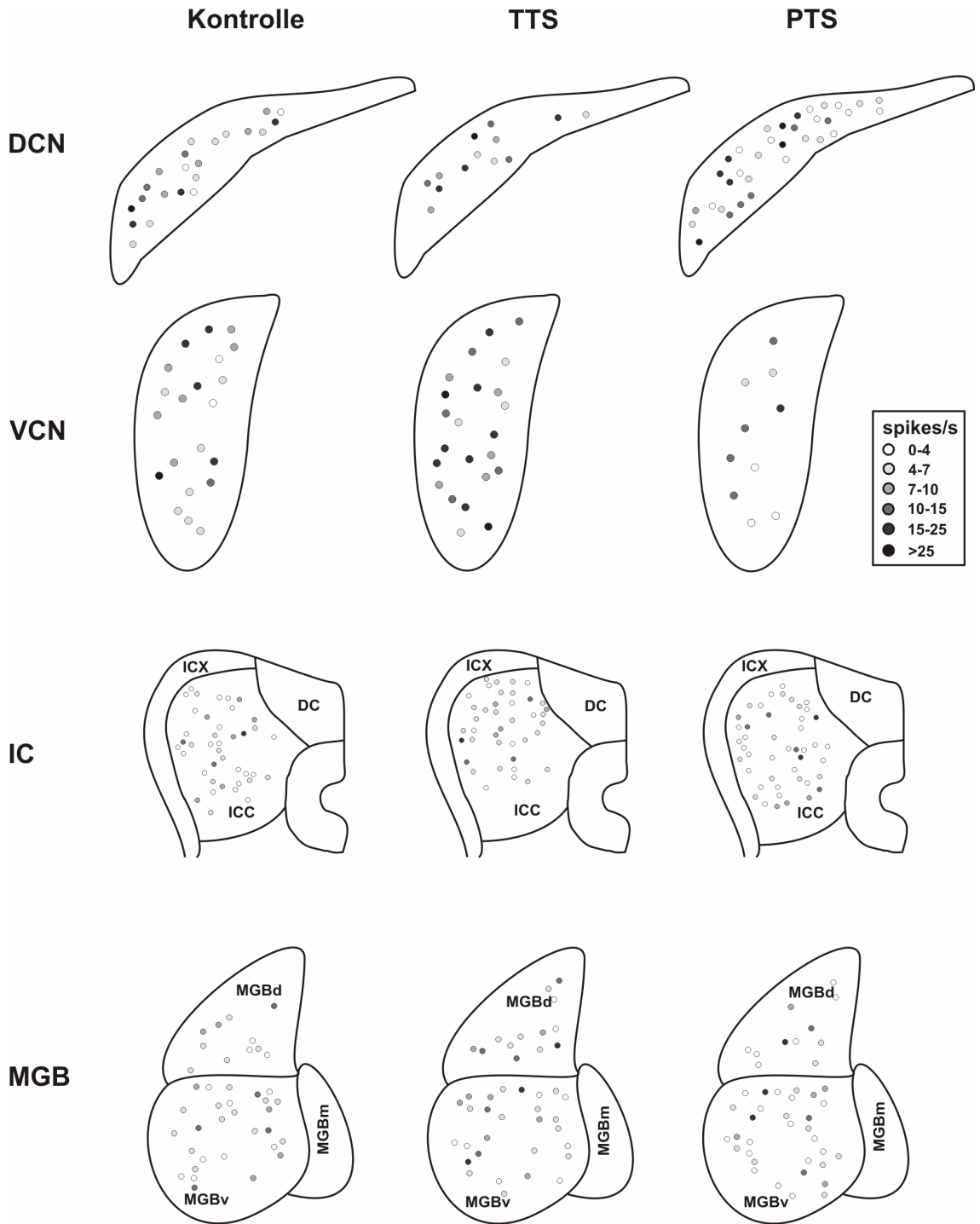


Abb. 8: Ableitort und Spontanaktivität der Neurone im DCN, VCN, IC und MGB für die Kontrollgruppe und die Versuchsgruppen (TTS, PTS); gemessene Aktivitäten sind durch die Intensität der Graustufen klassifiziert.

Weiterhin sollte die Abhängigkeit der Spontanaktivität von der Tageszeit überprüft werden, da eine Abhängigkeit der Ableitzeit in Bezug zur Inkubationszeit

(Zeitspanne zwischen Präparation, die immer zum gleichen Zeitpunkt stattgefunden hat, und Ableitzeitpunkt) in der neuronalen Aktivität nicht ausgeschlossen werden kann. Dazu wurde je Kerngebiet und Versuchsgruppe der Korrelationskoeffizient der Aktivität in Bezug zur Ableitzeit bestimmt (Abb. 9). Die Abbildungen zeigen deutlich, dass sich für alle Strukturen weder eine positive noch eine negative Abhängigkeit in einer der Versuchsgruppen feststellen ließ, da für eine entsprechende Relevanz der Koeffizient R einen Wert unter -0,6 bzw. über 0,6 hätte einnehmen müssen (siehe Abb. 9).

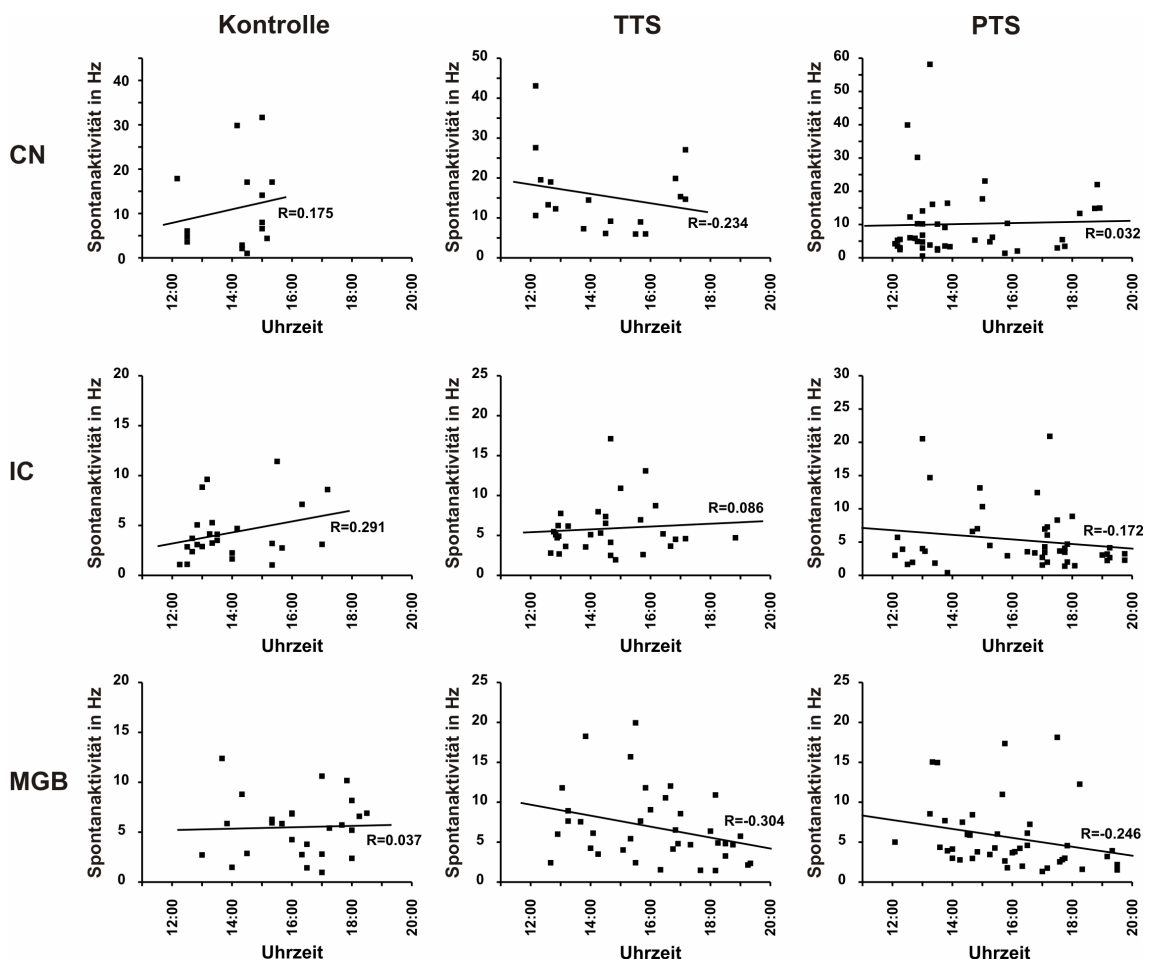


Abb. 9: Spontanaktivitäten der Neurone je Kerngebiet und Versuchsgruppe in Bezug zur Ableitzeit (Tageszeit). Dargestellt sind jeweils die Regressionsgerade und der Korrelationskoeffizient R.

3.3 Histologische Bestimmung von Zelldichten

In diesem Versuchsteil sollen die anatomischen akuten und längerfristigen Veränderungen dargestellt werden, die durch ein Lärmtrauma ausgelöst werden. Dazu wurden die Zelldichten in histologischen Präparaten der Versuchstiere ermittelt, um eventuell auftretende Verringerungen registrieren zu können.

Nach Anfertigung der Schnittpräparate und Fotografie der angefärbten Hirnschnitte wurden in den standardisierten Ausschnitten (siehe Abb. 10) die Zelldichten ermittelt. Dazu wurde die Anzahl der Zellkerne in den einzelnen Schnitten ausgezählt und für jedes Tier (20 Schnitte pro Tier und Kerngebiet) gemittelt. Die gemittelten Werte der auditorischen Strukturen wurden auf die Daten der nichtauditorischen Kontrollregion (Cerebellum) des Tieres normiert. Aus den resultierenden Ergebnissen wurden anschließend über die gesamte Versuchsgruppe Mittelwerte (\pm S.E.) gebildet und statistisch gegen die Kontrollgruppe getestet.

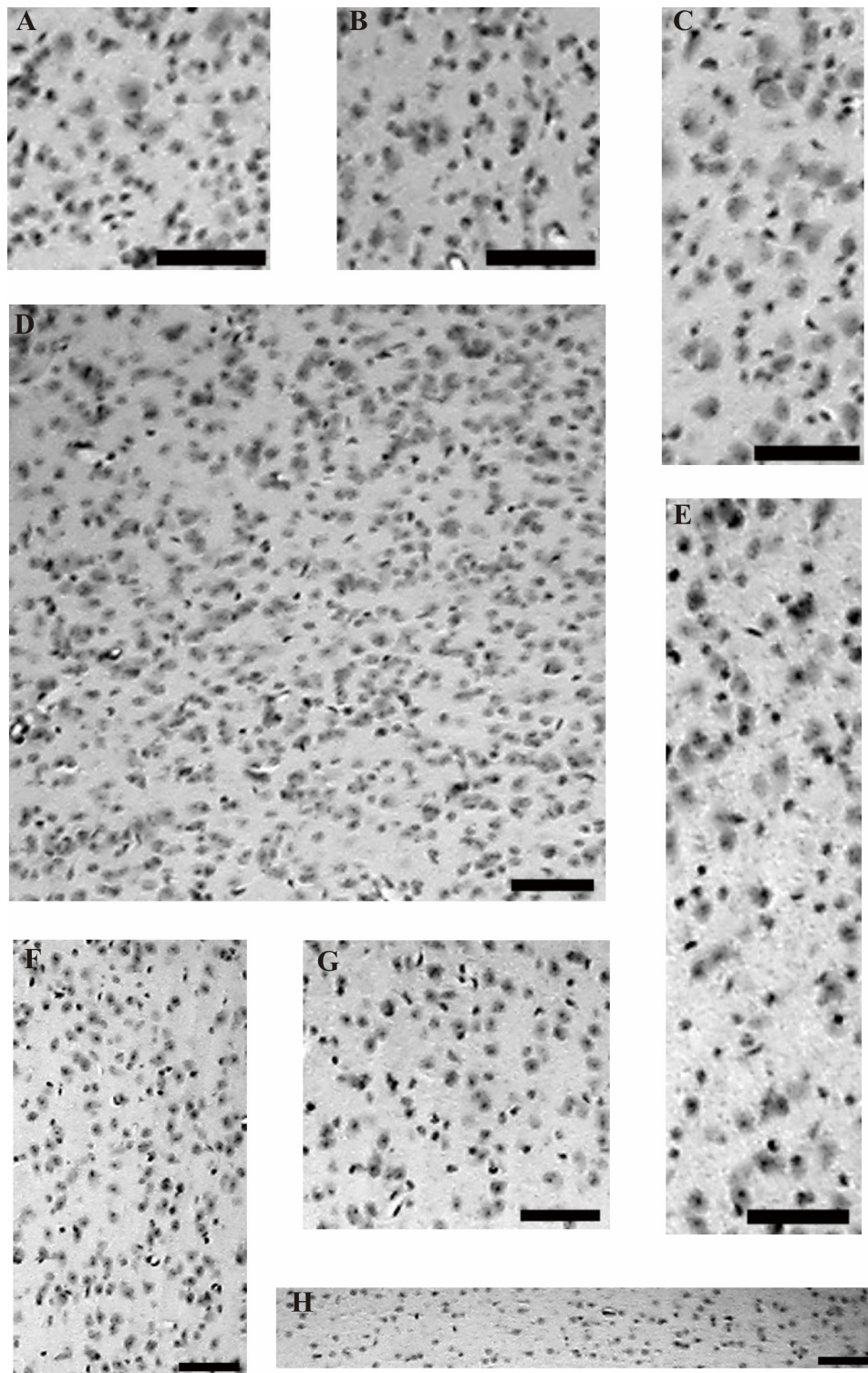
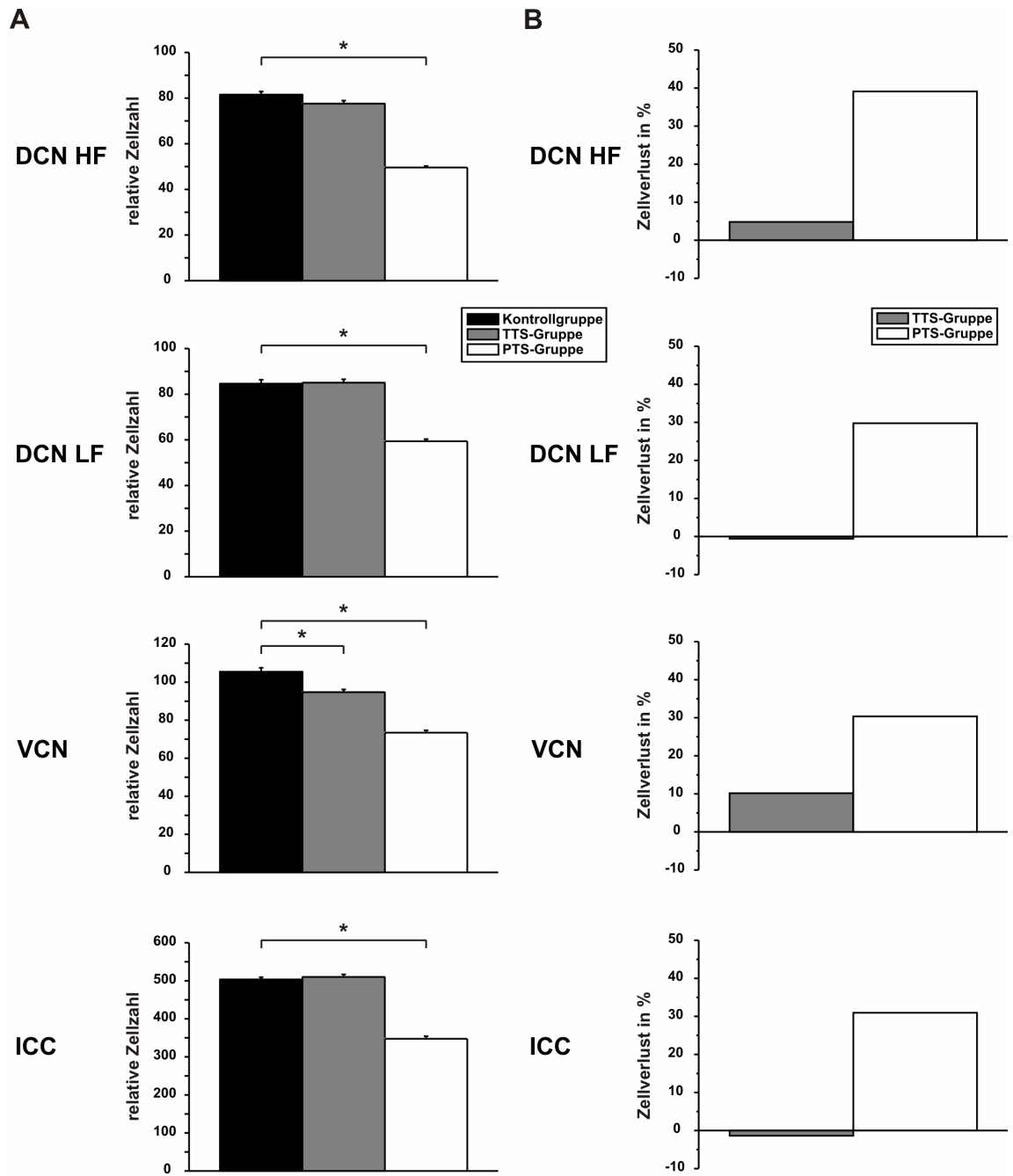


Abb. 10: Beispielausschnitte der untersuchten Kerngebiete eines Normaltieres. A) DCN HF (hochfrequent), B) DCN LF (tieffrequent), C) VCN, D) ICC, E) MGBm, F) MGBv, G) MGBd, H) Cerebellum. Skalierung: 50μm.

Beim statistischen Vergleich der TTS-Gruppe (6 Tiere) mit den Daten der Kontrolle (n=7) ergaben sich für den DCN sowohl im hoch- (DCN HF) als auch tieffrequenten (DCN LF) Bereich keine signifikanten Veränderungen der Zellzahlen. Dies galt ebenfalls für den zentralen Kern des inferioren Colliculus (ICC) als auch für die drei Untereinheiten des MGB (MGBd, MGBv und MGBm). Die prozentuale Veränderung der Zellzahl betrug in der TTS-Gruppe für den DCN HF -5%, für den DCN LF +1%, für den ICC +1%, für den MGBd +4%, im MGBv +2% und im MGBm ebenfalls +2%. Im VCN hingegen konnte bereits akut nach der Beschallung eine signifikante Verringerung ($p < 0,0001$) der Zelldichte festgestellt werden (prozentualer Zellverlust von 10%). Im hochfrequenten Bereich des DCN zeichnet sich ebenfalls eine Tendenz in diese Richtung ab, die statistische Signifikanzschwelle ist in diesem Fall ($p = 0.053$) aber noch nicht erreicht.

Drastische Reduzierungen der Zellzahlen traten beim Vergleich der PTS-Gruppe zur Kontrolle in allen untersuchten Kerngebieten auf. Am stärksten ist diese Abnahme im hochfrequenten Bereich des DCN mit einem Zellverlust von 39%. Im tieffrequenten DCN liegt sie bei 30% und im ICC bei 31%. Auch im VCN kam es zu einer weiteren Verringerung der Zelldichte. Hier betrug die Abnahme im Vergleich zur Kontrollgruppe 30%. In allen Untereinheiten des MGB ergaben sich vergleichbare Verringerungen in der Anzahl der Neurone (prozentuale Abnahmen im MGBd: 31%, MGBv: 28%, MGBm: 31%). In allen Hirngebieten waren die ermittelten Unterschiede zwischen PTS-Gruppe und Kontrolle hochsignifikant ($p < 0,0001$, siehe Abb. 11).



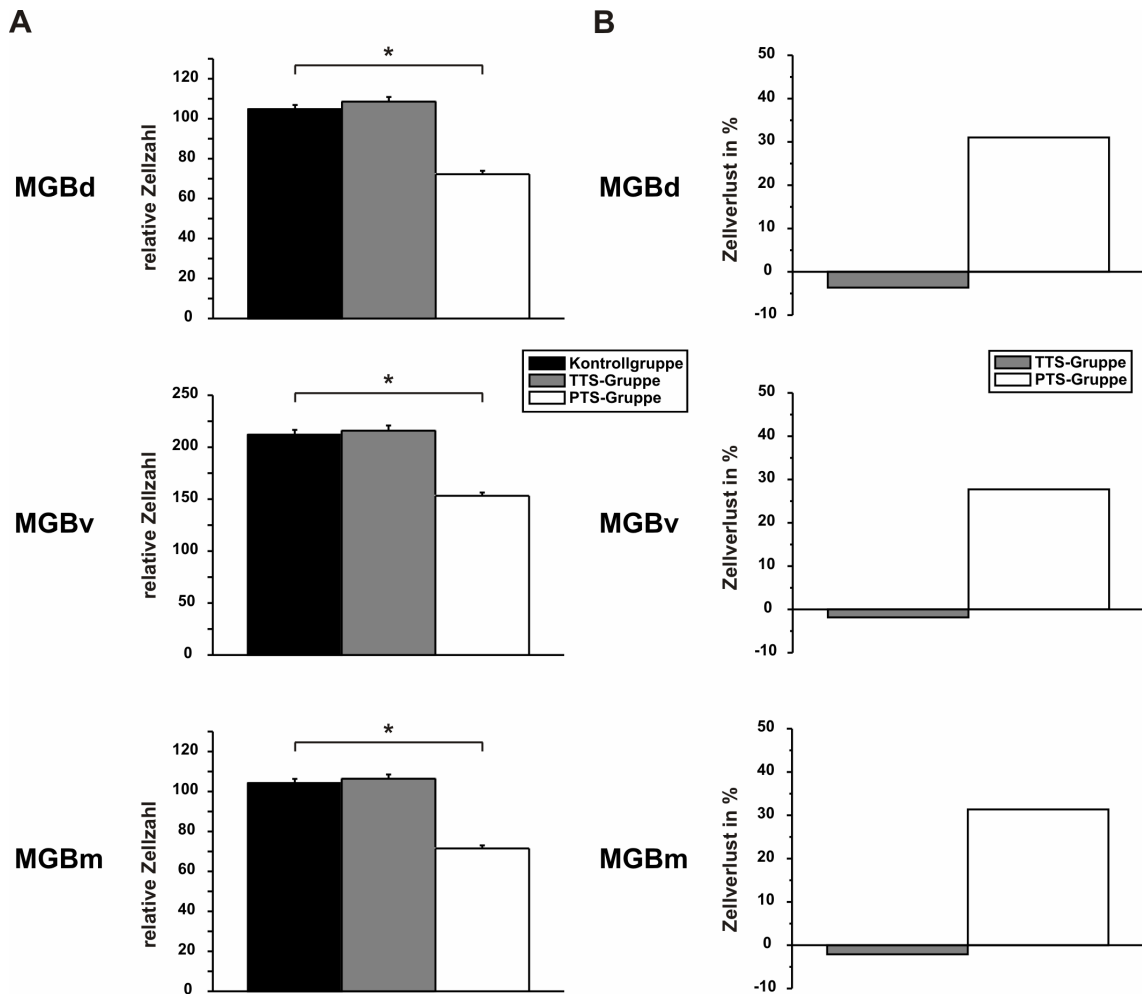


Abb. 11: A) Mittlere relative Zellzahl der Kontroll- und Versuchsgruppen (\pm S.E.) in den untersuchten Kerngebieten der auditorischen Bahn (DCN, VCN und ICC und MGB) (TTS-Gruppe: 6 Tiere; PTS-Gruppe: 5 Tiere; Kontrollgruppe: 7 Tiere). Der DCN ist in einen hochfrequenten (DCN HF) und einen tieffrequenten (DCN LF) Bereich, der MGB in seine dorsale (MGBd), ventrale (MGBv) und mediale (MGBm) Unterregion unterteilt. In allen untersuchten Regionen gibt es in der PTS-Gruppe einen dramatischen und hochsignifikanten Zellverlust. In der TTS-Gruppe war ein signifikanter Effekt ausschließlich im VCN zu beobachten. B) Prozentuale Veränderungen in den jeweiligen Kerngebieten der Versuchsgruppen in Bezug zur Kontrolle.

3.4 Untersuchung calciumabhängiger neuronaler Aktivität mittels manganverstärkter Magnetresonanztomographie (MEMRI)

Mittels der nichtinvasiven manganverstärkten MRT-Technik sollen Aktivitätsänderungen in den Hirnregionen intakter Tiere dargestellt werden. Es handelt sich dabei im speziellen um neuronale Prozesse, in die Calcium involviert ist, dessen Einstrom in die Zelle durch das Kontrastmittel Mangan agonisiert wird. Eine Akkumulation von Mangan ist als Kontrast im MRT-Bild zu erkennen.

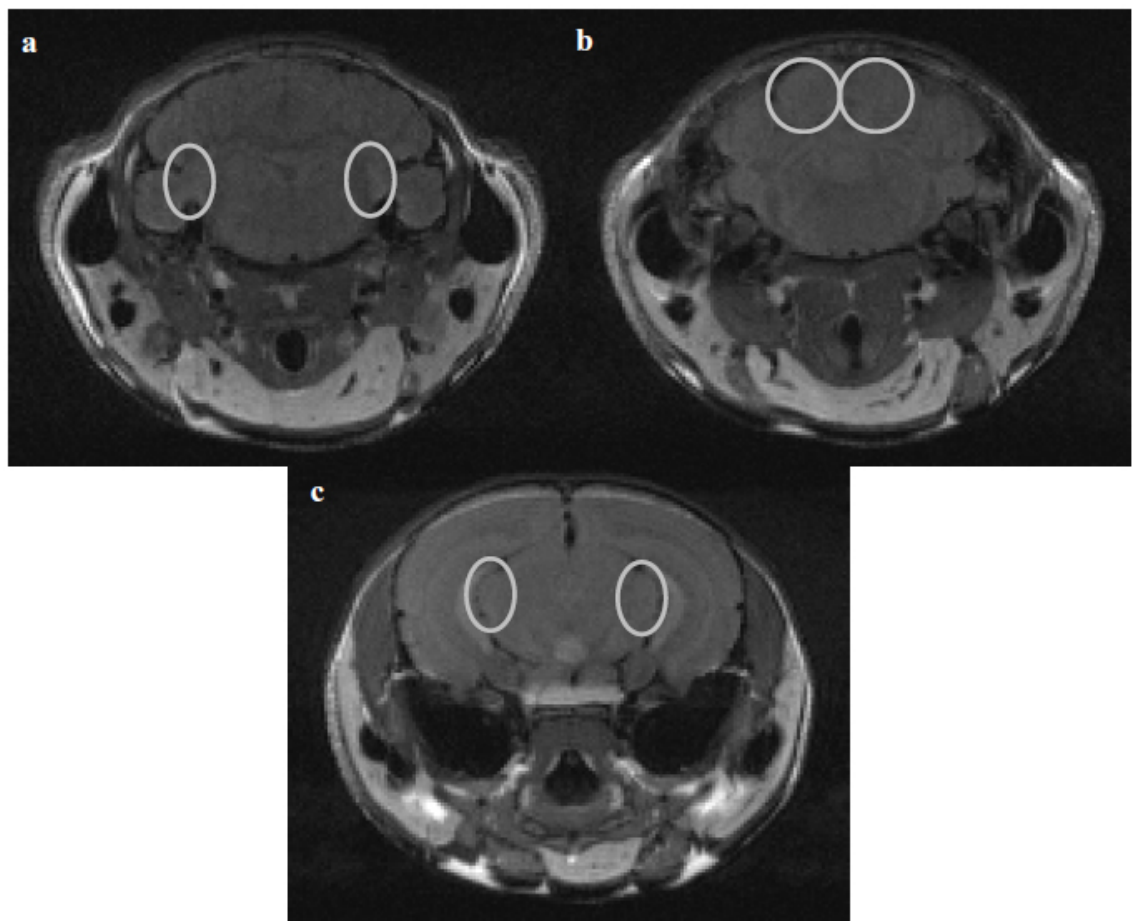


Abb. 12: Transversale MEMRI-Bilder des Mausekopfes (Normaltier). Abgebildet sind die Schnittebenen der untersuchten auditorischen Strukturen (grau umrandet). a) CN, b) IC, c) MGB.

Akut nach der Lärmexposition kommt es zu einer starken Erhöhung der neuronalen Aktivität auf der ersten zentralen Verarbeitungsstufe des auditorischen Systems,

dem dorsalen und ventralen Nucleus cochlearis. Dies ist deutlich an der Helligkeitszunahme in diesen Strukturen im Beispiel in Abb. 13 zu erkennen.

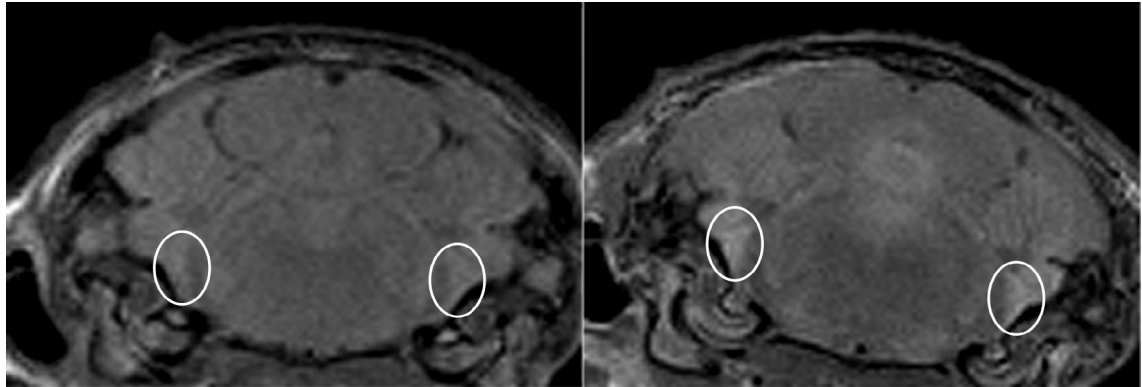


Abb. 13: Beispiel einer manganverstärkten MRT-Aufnahme des Gehirns der Maus. Abgebildet ist jeweils ein Frontalschnitt des Hirnstamms eines Kontrolltieres (links) und eines TTS-Tieres (rechts). In beiden Fällen ist der CN grau umrandet, wobei die lärminduzierte Intensitätserhöhung des Signals im rechten Bild deutlich den Anstieg calciumabhängiger neuronaler Aktivität darstellt.

Beim statistischen Vergleich der gemessenen Aktivitätsunterschiede konnte gezeigt werden, dass die Werte im DCN ($p < 0,005$) und VCN ($p < 0,0001$) der TTS-Gruppe (7 Tiere) signifikant erhöht sind gegenüber der anästhesierten Kontrolle (9 Tiere), die in diesem Versuchsteil als Vergleichsgruppe verwendet wurde. In den höheren Strukturen der aufsteigenden Hörbahn (IC und MGB) lagen keine signifikanten Signalveränderungen vor, was auch die prozentuale Darstellung verdeutlicht (+7% und +9% im DCN und VCN gegen +1% und -1% im IC bzw. MGB).

Bei der PTS-Gruppe (7 Tiere) hingegen, die mit einer nicht anästhesierten Kontrollgruppe (7 Tiere) verglichen wurde, konnte eine deutliche Erhöhung des Signals auch in anderen auditorischen Regionen gezeigt werden. Die Aktivität im DCN blieb auf einem signifikant erhöhten Niveau (+9%, $p < 0,0001$), wie dies auch schon in der TTS-Gruppe festgestellt werden konnte. Im VCN hingegen war die Signalintensität nur noch tendenziell und nicht mehr signifikant erhöht verglichen mit dem Niveau der Kontrolle (+4%). In der Verschaltungsstation des Mittelhirns, dem inferioren Colliculus, blieb die neuronale Aktivität weiterhin nahezu

unverändert (+2%), wie dies auch schon akut nach der Beschallung festgestellt wurde. Eine signifikante Signalverstärkung lag allerdings im thalamischen MGB vor (+8%, $p < 0,0001$; siehe Abb. 14).

Aufgrund der vorliegenden Daten lässt sich erkennen, dass sich die erfasste neuronale Aktivität über einen Zeitraum von 24 Stunden akut nach einer Lärmexposition in den basalen Strukturen der zentralen Hörbahn erhöht, speziell im dorsalen und ventralen CN. Eine Woche posttraumatisch sind Aktivitätsänderungen auch in höheren Verarbeitungsstufen vorhanden, allerdings gibt es Areale, den VCN und den IC, in denen diese signifikanten langfristigen Effekte nicht zu beobachten sind.

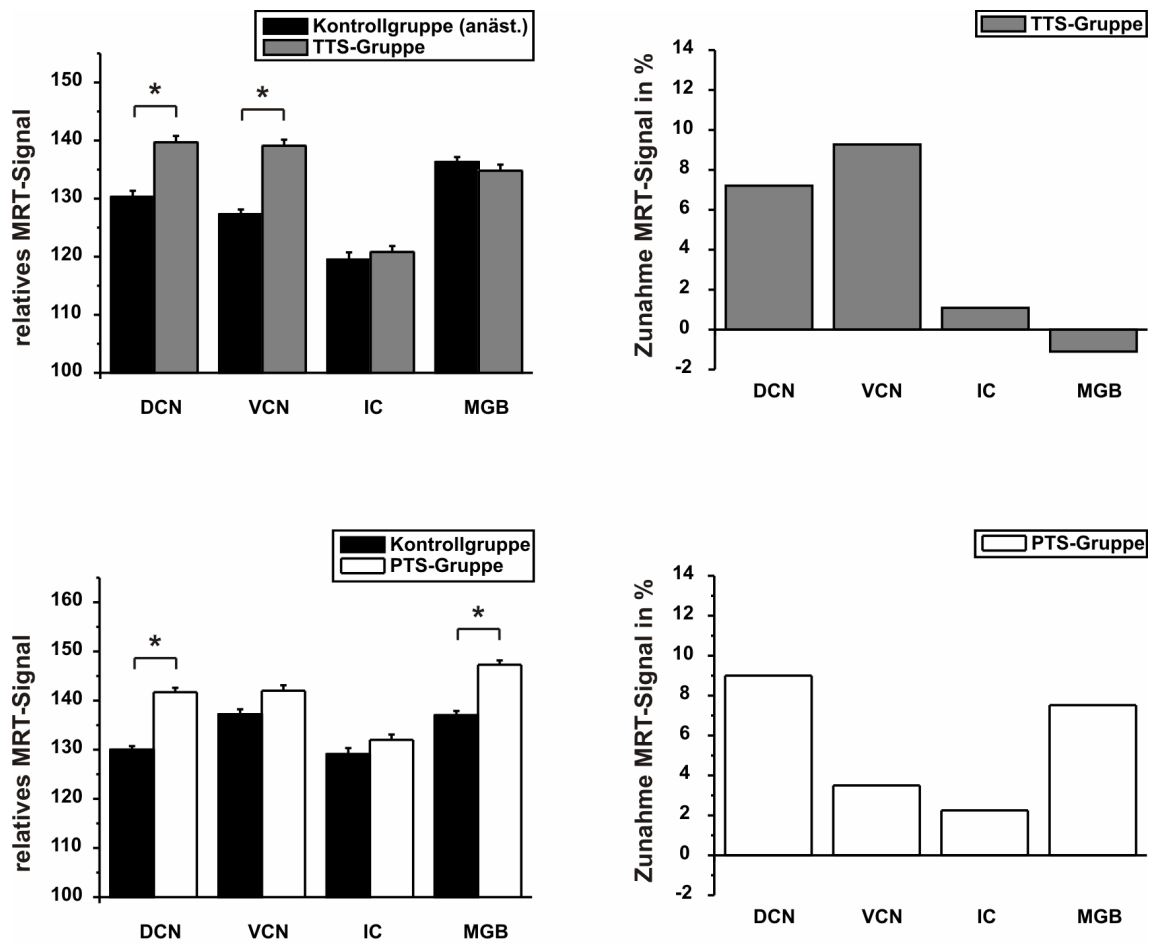


Abb. 14: Links: Veränderung der calciumabhängigen neuronalen Aktivität der untersuchten Kerngebiete in den Versuchsgruppen (TTS: n=7; PTS: n=7) im Vergleich zur jeweiligen Kontrolle (Kontrollgruppe (anäst.): n=9; Kontrollgruppe: n=7). Während das MRT-Signal in der TTS-Gruppe nur im DCN und VCN signifikant erhöht ist im Vergleich zur Kontrolle, kommt es in der PTS-Gruppe zu einer Signalverstärkung im DCN und im thalamischen MGB. Rechts: Prozentuale Veränderungen des MRT-Signals der Versuchsgruppen in Bezug zur Kontrolle.

Da aufgrund der Beschallung akute als auch längerfristige strukturelle Gewebeveränderungen nicht auszuschließen sind (z.B. kurzfristige Volumenzunahme durch Steigerung der Durchblutung oder Verringerung des Volumens durch neuronale Degeneration), wurde eine Volumetrie des gescannten Areals im Bereich der subcortikalen auditorischen Strukturen der im MRT untersuchten Gehirne durchgeführt. Die ermittelten Daten wurden wiederum auf das Kopfvolumen normiert, um eventuell auftretende Größenunterschiede zu

kompensieren, wodurch ein relatives Hirnvolumen (\pm S.E.) ermittelt werden konnte. Bei der statistischen Auswertung der für den vorliegenden Versuch zu vergleichenden Untersuchungsgruppen konnte dahingehend allerdings keine statistisch signifikante Differenz festgestellt werden (Abb. 15).

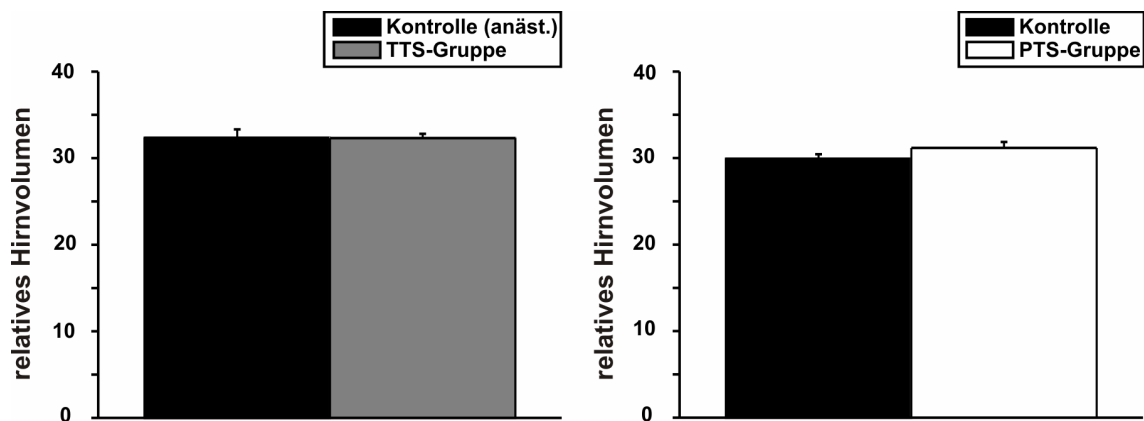


Abb. 15: Relatives Hirnvolumen (\pm S.E.) der im MRT untersuchten Versuchsgruppen im Vergleich zur dazugehörigen Kontrollgruppe. Zwischen den verglichenen Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht die akuten und langfristigen Auswirkungen einer Lärmexposition auf die aufsteigende zentrale Hörbahn in der Maus. Die Ergebnisse der Experimente werden im Folgenden im Hinblick auf die vorhandene Literatur betrachtet und Gemeinsamkeiten und Unterschiede zu bisherigen Beobachtungen untersucht und interpretiert. Dabei sollen die Daten der einzelnen Versuchsteile für sich und im direkten Zusammenhang betrachtet werden, um anschließend Hypothesen für die zugrunde liegenden Mechanismen aufzustellen.

4.1 Bestimmung der frequenzspezifischen Hörschwelle mittels akustisch evozierter Hirnstammaudiometrie

Die Ergebnisse der Hirnstammaudiometrie zur Bestimmung der Hörschwelle der Tiere zeigen deutlich, dass mittels des verwendeten Versuchsdesigns ein lärmbedingter Hörverlust induziert wurde. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass ein signifikanter Unterschied zwischen der akuten, temporären und der langfristigen, permanenten Hörschwellenverschiebung vorlag. Insofern kann man hier auch eine terminologische Unterscheidung treffen, da der Hörverlust in diese chronologisch getrennten Phasen gegliedert werden kann. Eine entsprechende Betrachtungsweise leitet sich auch aus der Literatur ab. Hier wird ebenfalls in eine akute und eine permanente Phase unterschieden, wobei sich nach einer akuten Schwellenverschiebung auch der Ausgangszustand wieder einstellen kann (Møller, 06; Nordmann et al., 00). Ursachen für eine solche temporäre Erhöhung der Hörschwelle können reversible Prozesse innerhalb der Cochlea sein, wie beispielsweise ein Anschwellen cochleärer Strukturen und ein dadurch bedingter vorübergehender Verlust der Membranleitfähigkeit, der bei moderater Beschallung reversibel sein kann (Hirose und Liberman, 03; Wagner et al., 05). Eine Exzitation der Peripherie kann auch durch eine starke Glutamatausschüttung und eine Reduktion der Energieverfügbarkeit beeinträchtigt sein, da in diesem Fall keine weitere Erregung der Neurone mehr möglich ist (Henderson et al., 06). Ähnliche

neuronale Effekte können auch in zentralen Strukturen des auditorischen Systems auftreten. Akute Veränderungen von Transmitter- und Rezeptoreigenschaften konnten in allen Stationen der Hörbahn bis zum Cortex gezeigt werden. Dabei kann es sich um plastische Veränderungen handeln, die aufgrund des sensorischen Inputs ausgelöst werden, als auch um Top-Down-Mechanismen, bei denen übergeordnete, cortikale Strukturen die subcortikalen Eingänge regulieren (Abbott et al., 99; Mossop et al., 00; Rubio, 06; Suga et al., 02; Suga und Ma, 03; Suga, 08). Kommt es nicht zu einer permanenten Schädigung zellulärer Strukturen, kann eine TTS reversibel sein, wenn die beschriebenen Adaptationen wieder „zurückgefahren“ werden. Es kann aber auch vorkommen, dass neuronale Veränderungen auftreten, die sich nicht in Form einer PTS manifestieren. So können sich die Afferenzen zwischen IHC's und Spiralganglienzellen an den Ribbon-Synapsen dauerhaft lösen, so dass der zentrale Input dieser Projektionen wegfällt. Eine solche Deafferentierung, die bereits durch moderate Beschallung induziert werden kann, schlägt sich nicht in einer Veränderung der objektiven Hörschwelle nieder, wobei der Grund dafür unklar ist. Ein Verlust der Hörnervenfasern und eine Beeinträchtigung des Hörvermögens treten erst nach einigen Wochen oder Monaten in Erscheinung (Kujawa und Liberman, 09). Insofern muss man davon ausgehen, dass es immer auch zu pathologischen Vorgängen kommt, die nicht direkt über die Hörkurve messbar sind, sondern wofür es weiterführende histologische und physiologische Techniken bedarf. In den vorliegenden Versuchen etablierte sich bei den Versuchstieren allerdings eine permanente Hörschwellenverschiebung, die durch die hohe Intensität der Beschallung ausgelöst wurde. Ein vergleichbarer permanenter Hörverlust konnte in früheren Studien mit gleichem Schalldruckpegel während der Lärmexposition bereits nachgewiesen werden, wobei die Expositionsfrequenzen einen schmaleren Bereich umfassten (Basta et al., 05; Basta und Ernst, 05). Dabei kommt es häufig bereits durch die mechanische Belastung zu einer direkten Schädigung schallverarbeitender Strukturen und einer Beeinträchtigung der Signalübertragungskette und damit zu einem Hörverlust (Henderson et al., 06; Liberman und Dodds, 87; Liberman, 87; Lurie, 45; Tsuprun et al., 03). Direkte Deformation beteiligter Strukturen verändert außerdem das endocochleäre Potential und kann zu einem Absterben der Haarzellen führen (Hirose und

Lieberman, 03). Weitere akute Schädigungen in der aufsteigenden Hörbahn, die sich natürlich ebenfalls in den TTS-Messungen niederschlagen, sind vor allem physiologische und histopathologische Effekte. Dabei kommt es sowohl peripher als auch zentral zu einer Übererregung der Neurone, was zu einer Exzitotoxizität auslösen, zum anderen zu einer Ischämie führen kann. Dies resultiert häufig in nekrotischen oder apoptotischen Prozessen in den Neuronen aufgrund der Bildung freier Radikale und Funktionsstörungen in den Mitochondrien (Gutteridge und Halliwell, 00; Henderson et al., 06; Nuttall, 99; Serrano und Klann, 04; Yamane et al., 95a; Yamane et al., 95b; Hu, 07). Diese induzierten Vorgänge können sich über mehrere Tage hinziehen und zu einer fortschreitenden Degeneration führen (Ahmad et al., 03; Böhne et al., 76; Hu et al., 02; Hu und Zheng, 08; Sunami et al., 99; Yang et al., 04). Darüber hinaus kommt es zu neurodegenerativen Prozessen, die aufgrund des Verlusts von Konnektivitäten zustande kommen. Solche plastischen Vorgänge finden vor allem in zentralen Strukturen statt und geschehen häufig indirekt durch einen veränderten Input nach akuter Schädigung. Dies dient vermutlich der Reorganisation des auditorischen Systems, was aber auch zu Pathologien führen kann. Auf die beteiligten Mechanismen und deren Auswirkungen soll in der Diskussion der weiteren Versuchsteile detaillierter eingegangen werden.

4.2 Elektrophysiologische Einzelzellableitungen im Hirnschnitt *in vitro*

Die Messung der Spontanaktivität der Neurone im CN, IC und MGB ergab, dass ausschließlich in der TTS-Gruppe und dort auch nur im Nucleus cochlearis eine Veränderung der Feuerrate festgestellt werden konnte. Ansonsten waren keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu den Messungen in den entsprechenden Kerngebieten der Kontrollgruppe erkennbar. Der akuten Zunahme der Spontanaktivität liegen vermutlich direkte Einwirkungen der Lärmexposition zu Grunde. So kommt es zu einer starken peripheren Zunahme der neuronalen Aktivität (IHC's und SGC's), wodurch eine stark erhöhte Glutamatausschüttung an den Synapsen der CN-Neurone mit den Hörnervenfaseren induziert wird, ähnlich

wie es bereits in der Cochlea gezeigt wurde (Henderson et al., 06). Dies gilt wahrscheinlich sowohl für die exzitatorischen Projektionsneurone als auch für inhibitorische Interneurone, die im DCN und auch im VCN direkte Innervation vom Hörnerv bekommen (Young und Davis, 01). In beiden Neuronentypen kommt es dadurch zu einer Zunahme der Aktionspotentialfrequenz. Die Glutamatfreisetzung scheint trotz Slice-Präparation auch über mehrere Stunden im Gewebe erhalten zu bleiben, was auf kurzfristige plastische Prozesse hindeutet (Xu et al., 07). Die Exzitation kann wiederum eine toxische Wirkung besitzen, da nekrotische und apoptotische Prozesse ausgelöst werden können (Salinska et al., 05). Dass sich die signifikanten Beobachtungen auf den CN beschränken und nicht in höheren Strukturen auftreten, kann durch inhibitorische Aktivität der Interneurone während der Beschallung im intakten Tier bedingt sein. Bei sehr hohen Schalldruckpegeln unterdrücken diese die exzitatorische Aktivität der aufsteigenden Verbindungen, so dass die Reizfortleitung verringert, allerdings scheinbar nicht vollständig unterdrückt ist (Ryan et al., 92). Eine tendenzielle Erhöhung ist auch im IC und MGB erkennbar, die Aktivitätszunahmen liegen in diesen Regionen bei 15-20 %. Als weiterer Schutzmechanismus zur Verhinderung von Exzitotoxizität könnte auch eine kurzfristige, plastische Reduktion der postsynaptischen AMPA-Rezeptoren darstellen, wie dies in den SGC's des Hörnervs bereits gezeigt wurde (Chen et al., 09). Ein akuter Anstieg der Spontanaktivität konnte auch bei *in vivo*-Experimenten im CN und IC gezeigt werden, was auf eine verstärkte Glutamatausschüttung hindeutet (Boettcher und Salvi, 93; Ma et al., 06; Wang et al., 96).

Die Ergebnisse der PTS-Gruppe stehen nicht im Einklang mit früheren Studien. Sowohl im DCN als auch im IC konnte bei Ableitungen im Hirnschnitt eine Verringerung der spontanen Feuerrate nach einem Lärmtrauma gezeigt werden (Basta und Ernst, 05; Chang et al., 02). Der Grund für die Differenzen könnte in der unterschiedlichen Frequenzbreite der Lärmexposition liegen, die in der vorliegenden Arbeit ein größeres Spektrum umfasst. Dadurch könnten sich inhibitorische und exzitatorische Eingänge der Neurone anders reorganisieren, da in der Peripherie ein breiteres Frequenzspektrum betroffen ist. Die Folge könnte eine geringere inhibitorische oder erhöhte exzitatorische Rezeptordichte an der

Postsynapse sein, so dass sich Veränderungen nicht in der Spontanaktivität im Hirnschnitt niederschlagen.

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Beeinträchtigung des peripheren auditorischen Systems durch Lärm oder gezielter Zerstörung der Haarzellen oder der Cochlea in der Regel eine Erhöhung der Spontanaktivität in zentralen Strukturen der aufsteigenden Hörbahn nach sich zieht. Außerdem kommt es vielfach zu einer Verstärkung der Erregbarkeit der Neurone und die Synchronität der Aktivität nimmt zu (Brozoski et al., 02; Kaltenbach et al., 98; Kaltenbach et al., 05; Ma und Young, 06; Ma et al., 06; Norena und Eggermont, 03; Seki und Eggermont, 03; Wang et al., 96). Die Grundlage stellen vermutlich Veränderungen in der Homöostase einzelner Neurone bzw. Neuronennetzwerke aufgrund des verringerten Inputs durch den Hörnerv dar (Lieberman und Kiang, 78). Um aufgrund der geringeren Hörnervaktivität den Arbeitsbereich anzupassen, finden plastische homöostatische Prozesse statt, wodurch die Erregbarkeit der Neurone zu erhöht wird (Turrigiano et al., 98; Turrigiano, 99). Dabei kann es sich um Verstärkung der Exzitation als auch um eine Reduzierung inhibitorischer Mechanismen handeln. Veränderungen können sich in Form von Transmitterausschüttung, Rezeptordichten und Synapsenstärken äußern. Dies findet auf allen Stufen des auditorischen Systems statt, so dass absteigende Projektionen diese Effekte in hierarchisch untergeordneten Strukturen verstärken können (Kotak et al., 05; Popelar et al., 94; Salvi et al., 00; Suneja et al., 98a; Suneja et al., 98b; Suneja et al., 00; Vale und Sanes, 00; Vale und Sanes, 02). Die Folge ist, dass sich in Abwesenheit eines sensorischen Inputs die Spontanaktivität in exzitatorischen Neuronen auf allen Stufen des Hörsystems erhöht, wodurch sich zentral Symptome wie Tinnitus oder Hyperacusis etablieren können. Neurone, die darüber hinaus auditorische und nichtauditorische Information integrieren (z.B. im DCN), werden durch unveränderte oder verstärkte andere sensorische Eingänge zusätzlich erregt (Schaette und Kempster, 06; Schaette und Kempster, 08; Zeng et al., 09).

Werden die afferenten und efferenten Projektionen aufgrund der Slice-Präparation unterbrochen, beeinflusst dies die präsynaptische Transmitterausschüttung, wodurch sich postsynaptisch die induzierte Aktivität ändern kann. So wurde eine Abnahme der Spontanaktivität im Hirnschnitt darauf zurückgeführt, dass sich *in*

vivo nach einem Lärmtrauma die Dichte der GABA-Rezeptoren aufgrund der Verminderten präsynaptischen GABA-Ausschüttung erhöht hat (Holt et al., 05). Die Präparation führt dann zu einer Erhöhung der GABA-Freisetzung, da die verstärkten Eingänge der inhibitorischen Neurone wegfallen, wodurch sich wiederum die spontane Feuerrate postsynaptisch verringert. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass sich die Spontanaktivität erhöht, wenn man *in vivo* ausschließlich die absteigenden Bahnen (in diesem Fall zum DCN) durchschneidet, die demnach anscheinend eine inhibitorische Wirkung auf aufsteigende Projektionen ausüben (Zhang et al., 06). Allerdings wurden in den oben erwähnten Hirnschnitt-Ableitungen präparationsbedingt ebenfalls die absteigenden Bahnen unterbrochen. Es ist zu berücksichtigen, dass die Art der Beschallung (breit- gegen schmalbandig) verschieden ist, so dass sich die Restrukturierungsprozesse in den Studien voneinander unterscheiden können. Eine veränderte Verteilung von inhibitorischen und exzitatorischen neuronalen Eingängen könnte die Basis der unterschiedlichen Resultate darstellen. In der Tendenz scheint der exzitatorische Effekt in den vorliegenden Resultaten im IC sogar leicht zu überwiegen, wie an der prozentualen Zunahme der Spontanaktivität in der PTS-Gruppe zu erkennen ist. Wie bereits in vorhergehenden Studien gezeigt wurde (Basta und Ernst, 05), gibt es keinen Unterschied zwischen den einzelnen Frequenzregionen innerhalb eines Kerngebietes je Versuchsgruppe. Keine der untersuchten Isosfrequenzregionen hat demnach einen signifikanten Anteil an den mittleren Aktivitäten. Ein Einfluss der Tages- und Messzeit konnte ebenfalls in den vorliegenden Daten nicht festgestellt werden, so dass eine Gesamtbetrachtung der Ergebnisse möglich ist.

4.3 Histologische Bestimmung von Zelldichten

Die offensichtlichsten Effekte in den durchgeführten Untersuchungen ergaben sich bei den gemessenen Zellverlusten in den Kerngebieten der unteren Hörbahn bis zum Mittelhirn. Insbesondere in der PTS-Gruppe liegt eine Reduzierung der Zellzahlen von 30 bis 40 Prozent vor. Die Lärmexposition und die folgende Deafferentierung scheinen demnach einen starken Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit von involvierten Neuronen zu besitzen.

Vergleichbare plastische Veränderungen wurden bereits durch frühere Studien in diesen Kerngebieten angedeutet, allerdings sind die Effekte hier deutlicher, was durch den großen Frequenzbereich bedingt sein könnte, in dem die Schädigung verursacht wurde (Aarnisalo et al., 00; Kim et al., 97; Kim et al., 04a; Kim et al., 04c; Kim et al., 04b). Dies wird auch aus der Tatsache ersichtlich, dass beispielsweise im DCN sowohl der hoch- als auch der tieffrequente Bereich vergleichbar stark betroffen sind. Große Parallelen lassen sich im Vergleich zu der Studie von Basta et al. erkennen, in welcher ebenfalls ein massiver Zellverlust nach einer Lärmexposition in der Maus gezeigt wurde (Basta et al., 05). In der Arbeit wurden der MGB und der primäre auditorische Cortex untersucht. Der gezeigte Zellverlust in den Untereinheiten des MGB korreliert mit denen der vorliegenden Arbeit. Eine Induzierung neurodegenerativer Prozesse wurde auch im CN nach Cochlea-Entfernung innerhalb von einigen Tagen bis Wochen beobachtet (Gil-Loyzaga et al., 09).

Aufgrund der vorliegenden Daten ist nicht eindeutig zu klären, welche Mechanismen zu der Reduktion führen. Allerdings deutet der akute Effekt im VCN der TTS-Gruppe (Verlust von ca. 10 Prozent der Zellen) darauf hin, dass teilweise ein direkter Lärmeinfluss zugrunde liegt. Die Lärmexposition scheint danach direkt zu nekrotischen oder apoptotischen Prozessen zu führen. Diese könnten durch eine Glutamatoxizität aufgrund der intensiven Erregung neuronaler Strukturen und einem daraus resultierenden Calcium-Einstrom bedingt sein. In vielen Studien zur aktivitätsbedingten neuronalen Plastizität (Neuverknüpfung synaptischer Verbindungen) und Neurodegeneration (Induzierung von Apoptose und Nekrose) wurde gezeigt, dass intrazellulärem Calcium, welches durch Exzitation in die Zellen gelangt, eine Schlüsselrolle zukommt. Eine überschwellige Erregung kann darüber hinaus eine Ischämie hervorrufen, die zu einem Zellsterben führen kann (Annunziato et al., 07; Arundine und Tymianski, 03; Cavazzini et al., 05; Foster, 07; Greenwood und Connolly, 07; Mattson, 07b; Mattson, 07a; Salinska et al., 05). Ähnliche Vorgänge konnten in den Haarzellen posttraumatisch beobachtet werden. Es wurde gezeigt, dass Apoptose und Nekrose bereits innerhalb der ersten Minuten nach einer Beschallung eingeleitet werden können und sich diese Vorgänge über einen Zeitraum von mehreren Tagen fortsetzen (Bohne et al., 76; Hu et al., 02; Hu, 07; Hu und Zheng, 08; Saunders et al., 85; Sunami et al., 99; Yang et al., 04). Im

CN, speziell im ventralen Teil, konnten solche Prozesse ebenfalls bereits mehrere Stunden nach einer Cochlea-Entfernung registriert werden (Gil-Loyzaga et al., 09). Außerdem kommt es zentral zu diversen plastischen Veränderungen, die auch durch eine Aktivierung plastizitätsmarkierender Proteine und Gene angezeigt wird (Harris et al., 05; Harris et al., 08; Illing, 01).

Dass der Zellverlust akut nur im VCN vorlag, könnte auf die stärkere direkte, afferente Innervierung durch den Hörnerv in dieser Region im Gegensatz zum DCN bedingt sein, der multisensorische (vor allem somatosensorische) Eingänge erhält (Ferragamo und Oertel, 01; Shore et al., 08). Daher könnten vergleichbare Prozesse in den übrigen Regionen eventuell später als im VCN stattfinden, da die schädigende Exzitation in demselben Zeitfenster geringer ist. Es ist weiterhin nicht auszuschließen, dass bestimmte Zelltypen zuerst betroffen sind und daher degenerative Prozesse im DCN zu diesem Zeitpunkt nicht registriert wurden, da hier zum Teil andere Zelltypen als im VCN vorhanden sind, die zudem in Schichten angeordnet sind, wobei in den durchgeführten Versuchen nur die Fusiform-Schicht untersucht wurde (Frisina und Walton, 01).

Eine Unterscheidung zwischen apoptotischen und nekrotischen Prozessen kann mit der verwendeten Färbetechnik nicht getroffen werden. Es ist aber zu vermuten, dass zunächst der starke Calcium-Einstrom in einigen Zellen Nekrose auslöst, da dieser Vorgang meist sehr abrupt und durch eine direkte schädigende Einwirkung stattfindet. In den Zellen, die nur moderat geschädigt wurden, könnte die hohe Calcium-Akkumulation, aber auch die induzierte und lang anhaltende Bildung freier Radikale (durch Ischämie) Apoptose auslösen. Dieser Prozess kann sich über einen Zeitraum von mehreren Tagen und Wochen erstrecken (Aarnisalo et al., 00). Zur Überprüfung dieser These müsste man zum einen die Phase zwischen TTS- und PTS-Untersuchung zeitlich detaillierter in Bezug auf den Zellverlust beleuchten. Zum anderen kann man zu verschiedenen Zeitpunkten posttraumatisch spezifische Zelltoadfärbungen durchführen, die Aufschluss über die Mechanismen geben. Aus diesen Zeitverläufen könnte man auch auf die direkten (akuter Einfluss) bzw. die indirekten (Deafferentierung) Anteile an der Degeneration von Neuronen schließen (Gordon, 95; Hutchins und Barger, 98; Yu et al., 01).

Die Ribbon-Synapsen zwischen SGC's und den IHC's können sich bei einer Lärmexposition ablösen, wodurch der sensorische Input verloren gehen kann.

Bereits bei moderatem Lärm, der keine PTS verursacht, kommt es zu einem irreversiblen Verlust von bis zu 50 Prozent dieser Konnektivitäten, wobei dieser Effekt innerhalb weniger Minuten auftritt (Kujawa und Liberman, 09). Direkte Effekte der Beschallung scheinen, wie oben beschrieben, einen starken Einfluss auf die Überlebensrate auditorischer Zellen zu besitzen (Hu und Zheng, 08; Saunders et al., 85; Sunami et al., 99). Der Verlust neuronalen Inputs wirkt sich im Gegensatz dazu eher langfristig aus. Ähnlich wie auch die Aktivitätszunahme und Spontanaktivität während der postnatalen Entwicklung zur Entstehung neuronaler Verbindungen und zur tonotopen Organisation führt (Tritsch et al., 07), kann ein Wegfall der Eingänge eine Degeneration nachgeschalteten Gewebes zur Folge haben. Ähnliche Beobachtungen wurden in den oben beschriebenen Versuchen im Hörnerv gemacht. Obwohl die Eingänge der IHC's zu den Hörnervenfaseren durch die Trennung an den Ribbon-Synapsen vollständig verloren gehen, kommt es erst nach einigen Tagen oder Wochen zum Absterben der betroffenen Fasern (Kujawa und Liberman, 09).

Der Effekt kann umso dramatischer ausfallen, wenn die IHC's durch ein noch stärkeres Lärmtrauma (PTS-induzierend) direkt zerstört werden. Der in der vorliegenden Arbeit verwendete Schalldruckpegel kann eine solche pathologische Situation auslösen (Hirose und Liberman, 03).

Über eine Beteiligung der efferenten Bahnen an den Mechanismen kann nur spekuliert werden. Es ist allerdings anzunehmen, dass cortikale Strukturen einen Einfluss auf hierarchisch untergeordnete Strukturen ausüben. So konnte in früheren Arbeiten gezeigt werden, dass Projektionen in subcortikale Strukturen die Eigenschaften der Neurone in den jeweiligen Gebieten, beispielsweise nach peripherer neuronalen Schädigungen, beeinflussen (Kotak et al., 05; Popelar et al., 94; Salvi et al., 00; Suga et al., 02; Suga und Ma, 03; Suga, 08; Syka und Rybalko, 00; Turrigiano et al., 98). Danach wäre es nicht auszuschließen, dass absteigende Bahnen degenerative Prozesse induzieren, um beispielsweise den Energiemetabolismus zu optimieren, wenn aus den betreffenden Strukturen keine Reizfortleitung mehr stattfindet (Hutchins und Barger, 98). Außerdem könnten sich cortikale Projektionen reorganisieren, so dass Neurone nicht nur von ihrem afferenten Input abgeschnitten sind (durch das Lärmtrauma), sondern auch ihre efferenten Eingänge verlieren. Ein Absterben der Zellen könnte die Folge sein,

ähnlich wie dies auch für die SGC's nach Abtrennung der IHC-Eingänge gezeigt wurde (Kujawa und Liberman, 09).

4.4 Untersuchung calciumabhängiger neuronaler Aktivität mittels manganverstärkter Magnetresonanztomographie (MEMRI)

Hirnvolumetrie

Die volumetrische Messung diente dazu, einen Einfluss der Lärmexposition auf das Hirnvolumen im Bereich der auditorischen Strukturen auszuschließen. Dabei könnte es sich langfristig um ein verringertes Volumen aufgrund degenerativer Prozesse oder akut um eine Zunahme durch eine durchblutungsbedingte Ausdehnung des Gewebes handeln (Benson et al., 97; Lauritzen, 05). Ein Unterschied zwischen den Versuchs- und Kontrollgruppen konnte dabei nicht festgestellt werden. Mit der verwendeten MRT-Methode konnte dabei keine Unterscheidung in weiße bzw. graue Substanz getroffen werden. In dem Fall hätten die Daten mit entsprechenden Humanstudien verglichen werden können. Ein verringertes Gesamtvolumen konnte in diesen Studien ebenfalls nicht gezeigt werden (Harris et al., 09; Landgrebe et al., 09).

Untersuchung neuronaler Aktivität

Bei den Untersuchungen der calciumabhängigen Aktivitätsänderungen treten ebenfalls deutliche Effekte auf, wobei auch hier zwischen der TTS- und der PTS-Phase unterschieden werden kann. Die akuten Effekte beschränken sich auf die basalen Strukturen der Hörbahn und treten ausschließlich im Nucleus cochlearis auf. Dagegen kommt es bei den Langzeiteffekten darüber hinaus zu einer Zunahme der neuronalen Aktivität in höheren Hirnregionen bis zum Thalamus. Insbesondere die Resultate der TTS-Gruppe zeigen Parallelen zu den Beobachtungen in den anderen Versuchsteilen. Auch dort wurden die Effekte nur im CN registriert. Es ist allerdings bei der MEMRI-Methode nicht eindeutig, welche zellulären Mechanismen die Ergebnisse bedingen. Eine Akkumulation von Calcium-substituierendem Mangan deutet auf Prozesse hin, die an einen erhöhten zellulären

Calciumbedarf gebunden sind (Silva und Bock, 08). Diese können allerdings sehr unterschiedlicher Natur sein. Intrazelluläres Calcium spielt bei der synaptischen Übertragung elektrischer Signale und der Generierung von Aktionspotentialen prä- und postsynaptisch eine entscheidende Rolle. So kommt es bei einem entsprechend überschwelligen Membranpotential zu einem präsynaptischen Calciumeinstrom an spannungssensitiven Calciumkanälen, der eine Transmitterausschüttung in den synaptischen Spalt auslöst. An der postsynaptischen Membran erfolgt daraufhin ein Calciumeinstrom an den glutamatergen NMDA- und AMPA-Rezeptoren und spannungsgesteuerten Calciumkanälen. Eine solche Depolarisation kann (zusammen mit einem starken Natrium-Einstrom) zum einen ein Aktionspotential generieren, zum anderen werden durch die Depolarisation und die calciuminduzierte Second-Messenger-Kaskade an der betreffenden Synapse LTP und weitere synaptische Modifikationen induziert. Dadurch werden plastische Veränderungen des neuronalen Netzwerks ausgelöst (Cavazzini et al., 05; Voglis und Tavernarakis, 06). Plastizität (LTP, LTD, Spine-Bildung, Ausbildung neuer Synapsen) ist außerdem ein stark energieabhängiger Prozess und somit auf die intensive Funktion der Mitochondrien angewiesen. Diese Form der Energieproduktion benötigt ebenfalls große Mengen Calcium, was zu einer Anreicherung beiträgt (Mattson, 07a). Darüber hinaus erfordert die Versorgung aktiver Hirnareale eine gesteigerte Blutzirkulation. Die Steuerung vaskulärer Veränderungen ist wiederum eng an verfügbares Calcium gekoppelt, da dieses für die Signalkaskade in Neuronen und Gliazellen essentiell ist (Lauritzen, 05). Nicht nur plastische Vorgänge sind calciumabhängig, ein übermäßiger Einstrom kann darüber hinaus zu Apoptose und Nekrose führen. Dabei kann es sich um einen schnellen nekrotischen Prozess aufgrund eines Glutamatrezeptor-gekoppelten hyperosmotischen Schocks handeln. Es können aber auch längerfristige nekrotische und apoptotische Prozesse stattfinden, die durch einen starken Calcium-Einstrom ausgelöst werden. In beiden Fällen spricht man von Glutamat- oder Exzitotoxizität (Gordon, 95; Hutchins und Barger, 98; Salinska et al., 05; Yu et al., 01). Es zeigt sich, dass der Mangananreicherung kein expliziter zellulärer Mechanismus zugeordnet werden kann. Eine Signalverstärkung kann immer sowohl einen Aktivitätsmarker (synaptische Übertragung, Generierung von

Aktionspotentialen) als auch einen Plastizitätsmarker (Synapsenbildung, LTP, Neurodegeneration durch Apoptose oder Nekrose) darstellen.

Die vorliegenden Daten müssen also auf verschiedene Weise interpretiert werden. Eine frühe Aktivitätserhöhung im Nucleus cochlearis deutet auf einen erhöhten Einstrom von Calcium durch präsynaptische spannungssensitive Kanäle sowie postsynaptische glutamaterge NMDA- und AMPA-Rezeptoren hin. Diese Aktivierung könnte, wie für periphere Strukturen gezeigt, direkt durch die Lärmeinwirkung und die dadurch induzierte synaptische Aktivität zustande kommen (Henderson et al., 06; Puel et al., 98; Pujol und Puel, 99). Die starke Aktivierung der Neurone kann außerdem eine Ischämie auslösen. Der Sauerstoffmangel führt zu Kanalveränderungen, die eine Depolarisation nach sich ziehen und einen erhöhten Calciumeinstrom zur Folge haben, der sich toxisch auswirken kann (Aoki et al., 04). Dieser Vorgang könnte sich ebenfalls in der erhöhten Signalstärke abzeichnen. Inwieweit darüber hinaus Aktionspotentiale generiert werden, kann aus dieser Betrachtung nicht eindeutig geklärt werden.

Weiterhin wird die starke neuronale Aktivierung eine Erhöhung des Blutflusses und eine Steigerung der Energieproduktion in den Mitochondrien und im endoplasmatischen Reticulum zur Folge haben, um den hohen Energiebedarf decken zu können (Lauritzen, 05).

Betrachtet man die Daten der PTS-Gruppe eine Woche nach der Beschallung, so ist eine Signalverstärkung auch in höheren auditorischen Kerngebieten festzustellen. Dabei sind die Hirnstammregionen des DCN sowie der thalamische MGB betroffen. Interessanterweise ist die Aktivierung des VCN im Vergleich zur TTS-Gruppe reduziert, im IC ist ebenfalls kein signifikanter Effekt (verglichen mit den Kontrolltieren) erkennbar. Hier kann eine Aktivitätserhöhung ebenfalls unterschiedliche Ursachen haben. Zum einen kann eine Erhöhung der Spontanaktivität in den Gebieten vorliegen. Dies würde sich mit früheren elektrophysiologischen *in vivo*-Studien decken, in denen eine Aktivitätserhöhung nach einem Lärmtrauma gezeigt wurde. Auch eine erhöhte Erregbarkeit der Neurone wurde bereits gezeigt. Die Versuchstiere wurden zwar nach der Manganinjektion in einer stillen Umgebung gehalten, eine vollständige auditorische Deprivation konnte aber nicht gewährleistet werden, so dass bei auftretenden Hintergrundgeräuschen die Feuerrate gegenüber der Kontrollgruppe

erhöht sein könnte (Brozoski et al., 02; Kaltenbach et al., 98; Kaltenbach et al., 05; Ma und Young, 06; Ma et al., 06; Norena und Eggermont, 03; Seki und Eggermont, 03; Wang et al., 96). Eine Erhöhung der Aktivität könnte dabei auch auf den Wegfall inhibitorischer Mechanismen zurückzuführen sein (Basta und Ernst, 05; Suneja et al., 98a; Suneja et al., 98b; Wang et al., 09).

Darüber hinaus gibt es, wie ebenfalls aus anderen Untersuchungen hervorgegangen ist, eine Degeneration auditorischer Strukturen, gefolgt von einer Restrukturierung verbunden mit einer Reorganisation der Tonotopie (Aarnisalo et al., 00; Basta et al., 05; Irvine et al., 03; Irvine und Wright, 05; Izquierdo et al., 08; Kaltenbach et al., 98; Kamke et al., 03; Kim et al., 97; Rajan et al., 93; Rajan und Irvine, 98; Sumner et al., 08). Dies deutet auf calciumabhängige apoptotische und nekrotische Vorgänge hin, was wiederum eine synaptische Neuverschaltung induzieren könnte, wobei vermutlich auch LTP und LTD eine entscheidende Rolle spielen. Ähnliche Vorgänge wurden bei der Strukturierung von Netzwerken in anderen sensorischen Systemen (Gray, 94; Nelson und Turrigiano, 08), als auch neuroplastischen Prozessen im Hirnstamm festgestellt (Gil-Loyzaga et al., 09; Kraus et al., 09). In diesen Fällen wäre mit einer Mangananreicherung in den Gebieten zu rechnen. Es scheint also, dass sich die akuten Auswirkungen einer Lärmexposition in (zum Teil toxischen) Aktivitätsänderungen niederschlagen, wobei es in der Folge zunehmend zu plastischen Prozessen kommt, die mit Strukturveränderungen einhergehen.

Über die Ursachen der nur tendenziellen Signalerhöhung im VCN sowie im IC kann nur spekuliert werden. Hier kann es sich um corticofugale Einflüsse oder multisensorische Mechanismen handeln (Schaette und Kempter, 06; Suga et al., 02; Suga, 08). Im VCN könnte der Effekt auch durch das Fehlen nichtauditorischer kompensatorischer Innervierungen bedingt sein, deren posttraumatische Verstärkung bisher ausschließlich im dorsalen CN gezeigt wurde (Zeng et al., 09). Es ist allerdings auch denkbar, dass die Prozesse in den einzelnen Regionen mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten ablaufen, so dass Aktivitätsdifferenzen zu verschiedenen Zeitpunkten auftreten. Im folgenden Abschnitt sollen Hypothesen zu diesen Veränderungen im neuronalen Netzwerk unter Einbeziehung der Ergebnisse aller Versuchsteile aufgestellt werden. Aus diesen Hypothesen können Grundlagen für weitere Versuche abgeleitet werden.

4.5 Hypothesen zur Entstehung physiologischer und histologischer Veränderungen nach lärminduziertem Hörverlust auf der Basis der vorliegenden Ergebnisse

Die aus den Experimenten gewonnenen Daten geben weiterführende Hinweise und Erkenntnisse, welche zentralen Auswirkungen ein Lärmtrauma besitzt. Bei der gemeinsamen Betrachtung der Ergebnisse aller Versuchsteile zeigt sich, dass man deutlich zwischen der Akutphase direkt nach der Beschallung und den Langzeitauswirkungen unterscheiden kann, wobei die Einzelversuche in Bezug zueinander gesetzt werden können.

In den Akutversuchen (TTS-Gruppe) wird deutlich, dass zunächst vor allem die basalen Strukturen des Hirnstamms, also der Nucleus cochlearis, betroffen sind. Zum einen ist aus den elektrophysiologischen Daten und den MRT-Ergebnissen zu erkennen, dass eine Aktivitätserhöhung im CN stattfindet, wobei dies sowohl für den dorsalen, als auch für den ventralen Teil gilt. Eine Lärmexposition führt demnach zu einer erhöhten synaptischen Aktivität, was sowohl prä- als auch postsynaptisch einen massiven Calcium-Einstrom auslöst und zu einer Signalverstärkung im MEMRI-Signal führt. Auch inhibitorische Synapsen können dazu beitragen. Weiterhin spielt das Calcium in Gliazellen und Blutgefäßen eine entscheidende Rolle bei der Energieversorgung, wobei eine massive Exzitation immer auch an einen hohen Energiebedarf gekoppelt ist (Lauritzen, 05; Mattson, 07a). Eine Aktivierung präsynaptischer spannungssensitiver Calcium-Kanäle führt innerhalb weniger Minuten zu einer kurzfristigen Veränderung der Transmitterausschüttung und kann die Erregbarkeit und Aktivität der postsynaptischen Neurone erhöhen. Dieser, als short-term synaptic plasticity bezeichneter Prozess, kann posttraumatisch zu einer Erhöhung des Calciumeinstroms und der Transmitterausschüttung führen, wodurch sich die Spontanaktivität erhöhen kann (Xu et al., 07). Diese Hypothese würde sich auch mit den elektrophysiologischen Einzelzellableitungen decken, wo es im CN der TTS-Gruppe im Hirnschnitt zu einer längerfristigen Erhöhung der spontanen Feuerrate kommt, infolge einer erhöhten Stimulation von AMPA- und NMDA-Rezeptoren. Eine Erhöhung der Anzahl spezifischer Aktivitätsmarker (Calcium-

bindende Proteine) konnte bereits in anderen Studien akut nach einer Lärmexposition nachgewiesen werden (Idrizbegovic et al., 98; Idrizbegovic et al., 99). Ein überschwelliger Calcium-Einstrom kann darüber hinaus eine Glutamattoxizität induzieren und somit zu einem nekrotischen oder apoptotischen Zelltod führen (Arundine und Tymianski, 03; Greenwood und Connolly, 07; Henderson et al., 06; Mattson, 07b; Ruel et al., 07; Salinska et al., 05). Ein Zelltod kann auch aufgrund eines eintretenden Energiedefizits z.B. durch eine Ischämie (oxidativer Stress) auftreten (Gutteridge und Halliwell, 00; Nuttall, 99; Serrano und Klann, 04; Yamane et al., 95a; Yamane et al., 95b). Da diese Prozesse kurzfristig auftreten, kann der hohe beobachtete Calciumeinstrom ein Indikator für eine folgende Reduzierung der Zellzahl sein, wie sie sich in den Histologie-Daten bereits im VCN abzeichnet. Eine weitere Beobachtung in allen Untersuchungen ist, dass sich die signifikanten akuten Auswirkungen ausschließlich im CN abzeichnen. Dies könnte in dem bereits beschriebenen Mechanismus begründet liegen, dass inhibitorische Interneurone die Aktivität der reizfortleitenden Projektionsneurone unterdrücken, um Schädigungen in aufsteigenden Strukturen zu minimieren (Ryan et al., 92; Zheng und Voigt, 06a; Zheng und Voigt, 06b). Dies lässt die Annahme zu, dass es sich bei der Erhöhung der Aktionspotentialfrequenz zum großen Teil um die Aktivität der Interneurone handelt, während die exzitatorischen Neurone durch diese teilweise hyperpolarisiert sind.

In der PTS-Gruppe wird deutlich, dass die lärmbedingten zentralen Veränderungen zum Teil erst nach einer zeitlichen Distanz zum Trauma auftreten. Vor allem degenerative Prozesse laufen innerhalb einer Woche ab, was durch die Reduktion der Zelldichte deutlich wird. Aufgrund früherer Studien liegt die Vermutung nahe, dass es sich um apoptotische oder auch nekrotische Prozesse handelt (Aarnisalo et al., 00; Benson et al., 97; Kane, 74). Diese können durch einen fehlenden Input ausgelöst sein, so dass bestimmte neuronale Bahnen reduziert werden. Daraufhin könnte ein induzierter Zelltod nicht mehr innervierte Neurone aus energetischen Gründen beseitigen und aktive Bahnen könnten verstärkt werden (Hutchins und Barger, 98). Zum anderen kommt es posttraumatisch auch über einen Zeitraum von mehreren Tagen und Wochen zur Bildung freier Radikale, was apoptotische

Prozesse induzieren kann (Yamashita et al., 04). Wie dramatisch solche degenerativen Prozesse sind, haben bereits die genannten Beobachtungen von Liberman gezeigt (Kujawa und Liberman, 09). Dies lässt auf die Stärke der Deafferentierung nach einem PTS-induzierenden Lärmtrauma schließen. Man kann spekulieren, ob ähnliche Mechanismen, die mit der verwendeten histologischen Methode nicht erfasst werden konnten, nach akuter Beschallung auch in zentralen Strukturen ablaufen. Die Bildung neurotropher Proteine und eine einsetzende Synaptogenese würden eine entsprechende These durchaus unterstützen (Kraus et al., 09; Suneja und Potashner, 02; Suneja et al., 05).

Wenn die Zellzahl um 30 bis 40 Prozent reduziert ist, ist davon auszugehen, dass eine großzügige Restrukturierung (Bildung neuer und Abbau alter Synapsen) im auditorischen System die Folge ist, wie dies bereits anhand der Reorganisation der Tonotopie nach cochleärer Schädigung oder auch während der Ontogenese gezeigt wurde (Irvine et al., 03; Irvine et al., 06; Kamke et al., 03). Die Expression verschiedener Wachstums- und Transkriptionsfaktoren und Apoptose-markierender Gene nach neuronalen Verletzungen unterstützt diese These (Hughes et al., 99). Eine Zunahme der oszillatorischen Aktivität und die Synchronisation neuronaler Aktivität ist ein Indiz für Plastizität in neuronalen Netzwerken (Gray, 94; Jeschke et al., 08; Nelson und Turrigiano, 08). Das Auftreten von Neurotrophen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Deafferentierung deutet auch auf synaptische Plastizität (Gil-Loyzaga et al., 09; Kraus et al., 09; McAllister et al., 99; Suneja et al., 05). Dies könnte auch der Grund für die Signalverstärkung in der PTS-Gruppe der MEMRI-Untersuchungen sein. Alle genannten Prozesse (Apoptose, Nekrose, Oszillationen, Synchronisierung, Zunahme der Spontanaktivität, Synapsenbildung, Plastizität) sind direkt über neuronale Calciumkanäle oder indirekt, gekoppelt an den Energiemetabolismus, an Calciumverfügbarkeit und -anreicherung gebunden (Catterall und Few, 08; Cavazzini et al., 05; Foster, 07; Lauritzen, 05; Mattson, 07b; Mattson, 07a; Nelson und Turrigiano, 08; Voglis und Tavernarakis, 06; Yu et al., 01). Insofern wird die gemessene Zunahme der Mangankonzentration im Gewebe einen Marker für alle diese Mechanismen darstellen.

Bei der Betrachtung der MEMRI-Ergebnisse in der PTS-Gruppe ist zu berücksichtigen, dass die integrierte Calciumaktivität in den jeweiligen Kerngebieten mit einer verringerten Neuronendichte einhergeht. Hier könnten die erwähnten kompensatorischen Mechanismen zum Tragen kommen. Es lässt sich die Hypothese aufstellen, dass zunächst eine Aktivitätserhöhung stattfindet, die zu einer Gesamtaktivität führt, die den Verlust neuronaler Strukturen ausgleicht. Wäre dies der Fall, so würde sich ein MEMRI-Signal ergeben, das dem der Kontrollgruppe entspricht. Jegliche Aktivitätserhöhung, die darüber hinausgeht, würde wiederum Prozesse darstellen, die zwar an Calcium gebunden sind, aber eher plastische Veränderungen anzeigen, sich also auf Restrukturierungsmechanismen beziehen. Dadurch könnte dann auch die Frage genauer erörtert werden, wodurch die fehlende Signalverstärkung im VCN und im IC zu erklären sind. So wäre es denkbar, dass in diesen Gebieten entweder eine geringere Aktivitätserhöhung vorliegt, so dass plastische Prozesse im Signal anders zum Tragen kommen als in den anderen Regionen. Andererseits wäre es möglich, dass sich plastische Prozesse in geringerem Maße im Signal widerspiegeln, da diese entweder reduziert sind oder einen anderen temporären Verlauf zeigen als in den übrigen untersuchten Strukturen. Es sind allerdings weitere Untersuchungen erforderlich, um den Anteil des jeweiligen Prozesses am Gesamtsignal aufzuschlüsseln. Auf entsprechende Folgeexperimente soll in Abschnitt 5 genauer eingegangen werden.

Ob es aufgrund von efferenten und afferenten Projektionen und damit einer übergeordneten Steuerung in einer Neuronenpopulation zu Restrukturierungen und tonotoper Reorganisation kommt, ist beim derzeitigen Stand der Forschung nicht eindeutig geklärt. Eine weitere Hypothese besagt, dass zentrale plastische Prozesse nach dem darwinistischen Prinzip ablaufen. Danach ist es das „Ziel“ jedes Neurons, aktiv nach Informationseingängen und Projektionen zu suchen, um zu überleben. Ein Auswachsen in neuronal benachbarte Regionen wurde bei dendritischen Spines bereits gezeigt (Hoy et al., 85). Die bisherigen Beobachtungen im auditorischen System nach Deafferentierung lassen Interpretationen in beide Richtungen zu. Auch das Auftreten von Phantomwahrnehmungen wie Tinnitus lässt sich auf dem Hintergrund beider Theorien erklären (De Ridder und Van de Heyning, 07).

Insgesamt lässt sich sagen, dass eine Lärmexposition, die zu einem permanenten Hörverlust führt, große Auswirkung auf die zentrale Hörbahn hat. Es kommt zu massiven plastischen Veränderungen, die in der vorliegenden Arbeit einerseits direkt in Form von Zellverlust gezeigt wurden, andererseits scheinen sich Aktivitätsänderungen einzustellen, die sowohl auf modifizierte neuronale Aktivität als auch auf plastische reorganisatorische Prozesse hindeuten.

5 Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liefern die Basis für eine große Zahl an möglichen zukünftigen Projekten. So sollen insbesondere die Mechanismen und der Zeitverlauf der Beobachtungen genauer charakterisiert werden.

Bei der zeitlichen Einordnung der Ergebnisse ist es sinnvoll, vor allem die histologischen Mechanismen der Reduzierung der Zellzahl genauer zu betrachten. Zu diesem Zweck könnte man spezifische Färbungen durchführen, die apoptotische und nekrotische Mechanismen darstellen. Mit dieser Technik, über mehrere Tage nach einer Beschallung angewandt, wäre es möglich zu zeigen, zu welchem Zeitpunkt auditorische Neurone degenerieren und ob dies durch Nekrose oder Apoptose ausgelöst wird. Daraus könnte man erste Schlussfolgerungen treffen, ob es sich um Effekte handelt, die direkt exzitotoxisch durch die Lärmexposition ausgelöst sind, oder ob es sich um Folgeerscheinungen der Deafferentierung handelt.

Zur genaueren Betrachtung eventuell veränderter neuronaler Aktivität wäre es nötig, *in vivo*-Ableitungen akut und nach einigen Tagen posttraumatisch durchzuführen. Dabei geht es um die Beantwortung der Frage, inwieweit sich die neuronale Aktivität verändert und ob die Veränderungen im Einklang mit früheren Studien stehen. Es könnte auf Einzelzellniveau betrachtet werden, ob es zu einer Aktivitätserhöhung eine Woche nach einem Lärmtrauma kommt und ein Modell entwickelt werden, um zu testen, ob diese Zunahme (für die Neurone eines Kerngebietes integriert) eine Kompensation für den reduzierten peripheren oder zentralen Input eines spezifischen Kerngebietes darstellen könnte. Darüber hinaus sollten auch akustisch evozierte Einzelzellableitungen oder Feldpotentiale abgeleitet werden, um eine eventuell veränderte Erregungsschwelle der Neurone zu registrieren. Daraus könnte man Hypothesen entwickeln, die eine weitere Interpretation der MRT-Daten zulassen würden.

Weiterhin wäre es interessant, ob synchronisierte oder oszillatorische Aktivität *in vivo* auftritt. Dazu könnte man auf allen Ebenen des auditorischen Systems Feldpotentialableitungen oder auch Multi-Unit-Recordings durchführen. Oszillationen würden auf eine aktivitätsinduzierte Restrukturierung des

Netzwerkes hindeuten, wie sie typischerweise bei neuronaler Plastizität im Gehirn auftreten.

Bei Ableitungen im Hirnschnitt wurden zwei interessante Fragen aufgeworfen, die sich aufgrund der unveränderten Spontanaktivität in der PTS-Gruppe ergeben. Zum einen wäre es mittels Patch-Clamp-Ableitungen wichtig zu testen, ob sich die Erregbarkeit der Zellen durch ein Lärmtrauma verändert, wie dies auch in einigen *in vivo*-Untersuchungen gezeigt wurde. Zum anderen müsste man aufschlüsseln, ob die beobachteten Effekte mit der breitbandigen Beschallung in Verbindung stehen, indem man vergleichbare Untersuchungen nach einem schmalbandig induzierten Hörverlust in allen subcortikalen auditorischen Gebieten durchführt (Basta und Ernst, 05).

Insbesondere bei den Akutexperimenten wäre ein Vergleich zu peripheren Auswirkungen sinnvoll. Die Frage ist, ob es in zentralen Strukturen nach einer Beschallung zu ähnlichen Auswirkungen an den Synapsen kommt, wie dies an den Ribbon-Synapsen beobachtet wurde (Kujawa und Liberman, 09). Zur Untersuchung dieser Fragestellung müsste man aber zu einer optischen Auflösung der Strukturen gelangen, die im elektronenmikroskopischen Bereich liegt. Bisherige Studien werfen im Gegenzug die Frage auf, ob es nach einer Exposition zu moderatem Lärm zu zentralen plastischen Prozessen kommt, da schließlich die peripheren Auswirkungen sehr deutlich sind. Dabei könnten die hier verwendeten Methoden aufgegriffen werden, um entsprechende Effekte aufzuzeigen. Daraus kann abgeleitet werden, welche Einflüsse Lärmschädigungen zentral besitzen, obwohl zunächst kein permanenter Hörverlust erkennbar ist. Dies hätte eine große Bedeutung für medizinische Interventionen nach einem Lärmtrauma, da man eine Behandlung gezielter nach den Läsionsregionen strukturieren könnte, um langfristige Schädigungen zu vermeiden beziehungsweise zu minimieren.

Literaturverzeichnis

Aarnisalo, A. A.; Pirvola, U.; Liang, X. Q.; Miller, J. und Ylikoski, J. (2000): Apoptosis in auditory brainstem neurons after a severe noise trauma of the organ of Corti: intracochlear GDNF treatment reduces the number of apoptotic cells, ORL J.Otorhinolaryngol.Relat Spec. (Band 62), Nr. 6, Seite 330-334. URL: PM:11054017

Abbott, S. D.; Hughes, L. F.; Bauer, C. A.; Salvi, R. und Caspary, D. M. (1999): Detection of glutamate decarboxylase isoforms in rat inferior colliculus following acoustic exposure, Neuroscience (Band 93), Nr. 4, Seite 1375-1381. URL: PM:10501462

Agmon-Snir, H.; Carr, C. E. und Rinzel, J. (1998): The role of dendrites in auditory coincidence detection, Nature (Band 393), Nr. 6682, Seite 268-272. URL: PM:9607764

Ahmad, M.; Bohne, B. A. und Harding, G. W. (2003): An in vivo tracer study of noise-induced damage to the reticular lamina, Hear.Res. (Band 175), Nr. 1-2, Seite 82-100. URL: PM:12527128

Aitkin, L.; Tran, L. und Syka, J. (1994): The responses of neurons in subdivisions of the inferior colliculus of cats to tonal, noise and vocal stimuli, Exp.Brain Res. (Band 98), Nr. 1, Seite 53-64. URL: PM:8013592

Aitkin, L. M. (1986): The auditory midbrain, structure and function in the central auditory pathway, Humana Press, Clifton, NJ.

Aitkin, L. M. (1973): Medial geniculate body of the cat: responses to tonal stimuli of neurons in medial division, J.Neurophysiol. (Band 36), Nr. 2, Seite 275-283. URL: PM:4574714

Alvarado, J. C.; Fuentes-Santamaria, V.; Franklin, S. R.; Brunso-Bechtold, J. K. und Henkel, C. K. (2005): Unilateral cochlear ablation in adult ferrets results in upregulation in calretinin immunostaining in the central nucleus of the inferior colliculus, Neuroscience (Band 136), Nr. 3, Seite 957-969. URL: PM:16344163

Annunziato, L.; Cataldi, M.; Pignataro, G.; Secondo, A. und Molinaro, P. (2007): Glutamate-independent calcium toxicity: introduction, Stroke (Band 38), Nr. 2 Suppl, Seite 661-664. URL: PM:17261710

Aoki, I.; Naruse, S. und Tanaka, C. (2004): Manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI) of brain activity and applications to early detection of brain ischemia, NMR Biomed. (Band 17), Nr. 8, Seite 569-580. URL: PM:15617055

- Arundine, M. und Tymianski, M. (2003): Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity, *Cell Calcium* (Band 34), Nr. 4-5, Seite 325-337. URL: PM:12909079
- Basta, D. und Ernst, A. (2005): Erratum to "Noise-induced changes of neuronal spontaneous activity in mice inferior colliculus brain slices", *Neurosci.Lett.* (Band 374), Nr. 1, Seite 74-79. URL: PM:15714695
- Basta, D.; Tzschentke, B. und Ernst, A. (2005): Noise-induced cell death in the mouse medial geniculate body and primary auditory cortex, *Neurosci.Lett.* (Band 381), Nr. 1-2, Seite 199-204. URL: PM:15882817
- Basta, D. und Vater, M. (2003): Membrane-based gating mechanism for auditory information in the mouse inferior colliculus, *Brain Res.* (Band 968), Nr. 2, Seite 171-178. URL: PM:12663086
- Bauer, C. A. und Brozoski, T. J. (2007): Gabapentin, *Prog.Brain Res.* (Band 166), Seite 287-301. URL: PM:17956793
- Bauer, C. A.; Turner, J. G.; Caspary, D. M.; Myers, K. S. und Brozoski, T. J. (2008): Tinnitus and inferior colliculus activity in chinchillas related to three distinct patterns of cochlear trauma, *J.Neurosci.Res.* (Band 86), Nr. 11, Seite 2564-2578. URL: PM:18438941
- Beckman, K. B. und Ames, B. N. (1998): The free radical theory of aging matures, *Physiol Rev.* (Band 78), Nr. 2, Seite 547-581. URL: PM:9562038
- Benson, C. G.; Gross, J. S.; Suneja, S. K. und Potashner, S. J. (1997): Synaptophysin immunoreactivity in the cochlear nucleus after unilateral cochlear or ossicular removal, *Synapse* (Band 25), Nr. 3, Seite 243-257. URL: PM:9068122
- Blum, P. S.; Abraham, L. D. und Gilman, S. (1979): Vestibular, auditory, and somatic input to the posterior thalamus of the cat, *Exp.Brain Res.* (Band 34), Nr. 1, Seite 1-9. URL: PM:759217
- Boettcher, F. A. und Salvi, R. J. (1993): Functional changes in the ventral cochlear nucleus following acute acoustic overstimulation, *J.Acoust.Soc.Am.* (Band 94), Nr. 4, Seite 2123-2134. URL: PM:8227752
- Bohne, B. A.; Harding, G. W. und Lee, S. C. (2007): Death pathways in noise-damaged outer hair cells, *Hear.Res.* (Band 223), Nr. 1-2, Seite 61-70. URL: PM:17141990
- Bohne, B. A.; Ward, P. H. und Fernandez, C. (1976): Irreversible inner ear damage from rock music, *Trans.Sect.Otolaryngol.Am.Acad.Ophthalmol.Otolaryngol.* (Band 82), Nr. 1, Seite ORL50-ORL59. URL: PM:969097
- Brawer, J. R.; Morest, D. K. und Kane, E. C. (1974): The neuronal architecture of the cochlear nucleus of the cat, *J.Comp Neurol.* (Band 155), Nr. 3, Seite 251-300. URL: PM:4134212

- Brodal, P. (1998): The central nervous system, Oxford Press, New York.
- Brozoski, T. J.; Bauer, C. A. und Caspary, D. M. (2002): Elevated fusiform cell activity in the dorsal cochlear nucleus of chinchillas with psychophysical evidence of tinnitus, *J.Neurosci.* (Band 22), Nr. 6, Seite 2383-2390. URL: PM:11896177
- Brozoski, T. J.; Ciobanu, L. und Bauer, C. A. (2007a): Central neural activity in rats with tinnitus evaluated with manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI), *Hear.Res.* (Band 228), Nr. 1-2, Seite 168-179. URL: PM:17382501
- Brozoski, T. J.; Spires, T. J. und Bauer, C. A. (2007b): Vigabatrin, a GABA transaminase inhibitor, reversibly eliminates tinnitus in an animal model, *J.Assoc.Res.Otolaryngol.* (Band 8), Nr. 1, Seite 105-118. URL: PM:17221143
- Brugge, J. F. (1992): An Overview on central auditory processing, Fay, R. R. und Popper, A. N., *The Mammalian auditory pathway: neurophysiology*, Seite 1-33, Springer-Verlag, New York.
- Brugge, J. F. und Geisler, C. D. (1978): Auditory mechanisms of the lower brainstem, *Annu.Rev.Neurosci.* (Band 1), Seite 363-394. URL: PM:40526
- Buras, E. D.; Holt, A. G.; Griffith, R. D.; Asako, M. und Altschuler, R. A. (2006): Changes in glycine immunoreactivity in the rat superior olivary complex following deafness, *J.Comp Neurol.* (Band 494), Nr. 1, Seite 179-189. URL: PM:16304686
- Buzsaki, G. und Draguhn, A. (2004): Neuronal oscillations in cortical networks, *Science* (Band 304), Nr. 5679, Seite 1926-1929. URL: PM:15218136
- Calford, M. B. (1983): The parcellation of the medial geniculate body of the cat defined by the auditory response properties of single units, *J.Neurosci.* (Band 3), Nr. 11, Seite 2350-2364. URL: PM:6631485
- Caspary, D. M.; Ling, L.; Turner, J. G. und Hughes, L. F. (2008): Inhibitory neurotransmission, plasticity and aging in the mammalian central auditory system, *J.Exp.Biol.* (Band 211), Nr. Pt 11, Seite 1781-1791. URL: PM:18490394
- Caspary, D. M.; Raza, A.; Lawhorn Armour, B. A.; Pippin, J. und Arneric, S. P. (1990): Immunocytochemical and neurochemical evidence for age-related loss of GABA in the inferior colliculus: implications for neural presbycusis, *J.Neurosci.* (Band 10), Nr. 7, Seite 2363-2372. URL: PM:1973948
- Casseday, J. H.; Fremouw, T. und Covey, E. (2002): The inferior colliculus: A hub for the central auditory system, Oertel, D. Popper A. N. und Fay, R. R., *Integrative Functions in the Mammalian Auditory Pathway*, Springer, New York.
- Catterall, W. A. und Few, A. P. (2008): Calcium channel regulation and presynaptic plasticity, *Neuron* (Band 59), Nr. 6, Seite 882-901. URL: PM:18817729
- Cavazzini, M.; Bliss, T. und Emptage, N. (2005): Ca²⁺ and synaptic plasticity, *Cell Calcium* (Band 38), Nr. 3-4, Seite 355-367. URL: PM:16154476

- Chang, H.; Chen, K.; Kaltenbach, J. A.; Zhang, J. und Godfrey, D. A. (2002): Effects of acoustic trauma on dorsal cochlear nucleus neuron activity in slices, *Hear.Res.* (Band 164), Nr. 1-2, Seite 59-68. URL: PM:11950525
- Chen, G. D. und Fechter, L. D. (2003): The relationship between noise-induced hearing loss and hair cell loss in rats, *Hear.Res.* (Band 177), Nr. 1-2, Seite 81-90. URL: PM:12618320
- Chen, Z.; Peppi, M.; Kujawa, S. G. und Sewell, W. F. (2009): Regulated expression of surface AMPA receptors reduces excitotoxicity in auditory neurons, *J.Neurophysiol.* (Band 102), Nr. 2, Seite 1152-1159. URL: PM:19515954
- Clarke, S.; de, Ribaupierre F.; Bajo, V. M.; Rouiller, E. M. und Kraftsik, R. (1995): The auditory pathway in cat corpus callosum, *Exp.Brain Res.* (Band 104), Nr. 3, Seite 534-540. URL: PM:7589305
- Code, R. A. und Winer, J. A. (1985): Commissural neurons in layer III of cat primary auditory cortex (AI): pyramidal and non-pyramidal cell input, *J.Comp Neurol.* (Band 242), Nr. 4, Seite 485-510. URL: PM:2418078
- Cooke, S. F. und Bliss, T. V. (2006): Plasticity in the human central nervous system, *Brain* (Band 129), Nr. Pt 7, Seite 1659-1673. URL: PM:16672292
- Cory, D. A.; Schwartzentruber, D. J. und Mock, B. H. (1987): Ingested manganese chloride as a contrast agent for magnetic resonance imaging, *Magn Reson.Imaging* (Band 5), Nr. 1, Seite 65-70. URL: PM:3586874
- De Ridder, D. und Van de Heyning, P. (2007): The Darwinian plasticity hypothesis for tinnitus and pain, *Prog.Brain Res.* (Band 166), Seite 55-60. URL: PM:17956771
- Delprat, B.; Ruel, J.; Guitton, M. J.; Hamard, G.; Lenoir, M.; Pujol, R.; Puel, J. L.; Brabet, P. und Hamel, C. P. (2005): Deafness and cochlear fibrocyte alterations in mice deficient for the inner ear protein otospiralin, *Molecular and Cellular Biology* (Band 25), Nr. 2, Seite 847-853. URL: ISI:000226287800029
- Diamond, I. T. (1979): The subdivisions of the neocortex: a proposal to revise the traditional view of sensory, motor and association areas, *Sprague, J. M. und Epstein, A. N., Progress in psychobiology and physiological psychology*, Seite 2-44, Academic Press, New York.
- Drapeau, P. und Nachshen, D. A. (1984): Manganese fluxes and manganese-dependent neurotransmitter release in presynaptic nerve endings isolated from rat brain, *J.Physiol* (Band 348), Seite 493-510. URL: PM:6325673
- Eggermont, J. J.; Johannesma, P. M. und Aertsen, A. M. (1983): Reverse-correlation methods in auditory research, *Q.Rev.Biophys.* (Band 16), Nr. 3, Seite 341-414. URL: PM:6366861
- Ehret, G. (1974): Age-dependent hearing loss in normal hearing mice, *Naturwissenschaften* (Band 61), Nr. 11, Seite 506-507. URL: PM:4449570

- Ehret, G. und Fischer, R. (1991): Neuronal activity and tonotopy in the auditory system visualized by c-fos gene expression, *Brain Res.* (Band 567), Nr. 2, Seite 350-354. URL: PM:1817741
- Ehret, G. und Moffat, A. J. (1984): Noise masking of tone responses and critical ratios in single units of the mouse cochlear nerve and cochlear nucleus, *Hear.Res.* (Band 14), Nr. 1, Seite 45-57. URL: PM:6746421
- Ehret, G. und Romand, R. (1992): Development of tone response thresholds, latencies and tuning in the mouse inferior colliculus, *Brain Res.Dev.Brain Res.* (Band 67), Nr. 2, Seite 317-326. URL: PM:1511522
- Ehret, G. und Romand, R. (1997): *The central auditory pathway*, Oxford University Press, New York.
- Engelhardt, W. (1997): [Recovery and psychomimetic reactions following S-(+)-ketamine], *Anaesthesist* (Band 46 Suppl 1), Seite S38-S42. URL: PM:9163277
- Engineer, N. D.; Percaccio, C. R.; Pandya, P. K.; Moucha, R.; Rathbun, D. L. und Kilgard, M. P. (2004): Environmental enrichment improves response strength, threshold, selectivity, and latency of auditory cortex neurons, *J.Neurophysiol.* (Band 92), Nr. 1, Seite 73-82. URL: PM:15014105
- Evans, E. F. (1972): The frequency response and other properties of single fibres in the guinea-pig cochlear nerve, *J.Physiol* (Band 226), Nr. 1, Seite 263-287. URL: PM:5083170
- Ferragamo, M. J. und Oertel, D (2001): Functional Circuitry of the Cochlear Nucleus: *In Vitro* Studies in Slices, Willott J.F., *Handbook of Mouse Auditory Research. From Behavior to Molecular Biology* , Seite 297-316, CRC Press, Boca Raton, Florida.
- Floyd, R. A. und Hensley, K. (2002): Oxidative stress in brain aging. Implications for therapeutics of neurodegenerative diseases, *Neurobiol.Aging* (Band 23), Nr. 5, Seite 795-807. URL: PM:12392783
- Foster, T. C. (2007): Calcium homeostasis and modulation of synaptic plasticity in the aged brain, *Aging Cell* (Band 6), Nr. 3, Seite 319-325. URL: PM:17517041
- Frisina, R. D. und Walton, J. P. (2001): Neuroanatomy of the Central Auditory System, Willott, J. F., *Handbook of Mouse Auditory Research. From Behavior to Molecular Biology* , Seite 243-278, CRC Press, Boca Raton, Florida.
- Gil-Loyzaga, P.; Carricondo, F.; Bartolome, M. V.; Iglesias, M. C.; Rodriguez, F. und Poch-Broto, J. (2009): Cellular and molecular bases of neuroplasticity: brainstem effects after cochlear damage, *Acta Otolaryngol.*, Seite 1-8. URL: PM:19593683
- Godfrey, D. A.; Parli, J. A.; Dunn, J. D. und Ross, C. D. (1988): Neurotransmitter microchemistry of the cochlear nucleus and superior olivary complex., Syka, J. und Masterton, R. B., *Auditory Pathway*. Seite 107-121, Plenum Press, New York.

- Gordon, N. (1995): Apoptosis (programmed cell death) and other reasons for elimination of neurons and axons, *Brain Dev.* (Band 17), Nr. 1, Seite 73-77. URL: PM:7762769
- Gray, C. M. (1994): Synchronous oscillations in neuronal systems: mechanisms and functions, *J.Comput.Neurosci.* (Band 1), Nr. 1-2, Seite 11-38. URL: PM:8792223
- Greenwood, S. M. und Connolly, C. N. (2007): Dendritic and mitochondrial changes during glutamate excitotoxicity, *Neuropharmacology* (Band 53), Nr. 8, Seite 891-898. URL: PM:18031769
- Guinan, J. J.; Norris, B. E. und Guinan, S. S. (1972): Single auditory units in the superior olivary complex. II. Location of unit categories and tonotopic organization, *Int.J.Neurosci.* (Band 4), Seite 147-166.
- Guinan, J. J.; Warr, W. B. und Norris, B. E. (1984): Topographic organization of the olivocochlear projections from the lateral and medial zones of the superior olivary complex, *J.Comp Neurol.* (Band 226), Nr. 1, Seite 21-27. URL: PM:6736294
- Gutteridge, J. M. und Halliwell, B. (2000): Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future, *Ann.N.Y Acad.Sci.* (Band 899), Seite 136-147. URL: PM:10863535
- Halliwell, B. (1992): Reactive oxygen species and the central nervous system, *J.Neurochem.* (Band 59), Nr. 5, Seite 1609-1623. URL: PM:1402908
- Harris, J. A.; Hardie, N. A.; Bermingham-McDonogh, O. und Rubel, E. W. (2005): Gene expression differences over a critical period of afferent-dependent neuron survival in the mouse auditory brainstem, *J.Comp Neurol.* (Band 493), Nr. 3, Seite 460-474. URL: PM:16261529
- Harris, J. A.; Iguchi, F.; Seidl, A. H.; Lurie, D. I. und Rubel, E. W. (2008): Afferent deprivation elicits a transcriptional response associated with neuronal survival after a critical period in the mouse cochlear nucleus, *J.Neurosci.* (Band 28), Nr. 43, Seite 10990-11002. URL: PM:18945907
- Harris, K. C.; Dubno, J. R.; Keren, N. I.; Ahlstrom, J. B. und Eckert, M. A. (2009): Speech recognition in younger and older adults: a dependency on low-level auditory cortex, *J.Neurosci.* (Band 29), Nr. 19, Seite 6078-6087. URL: PM:19439585
- Harrison, J. M. und Howe, M. E. (1974): Anatomy of the descending auditory system in auditory system, Keidel, W. D. und Neff, W. D., *Handbook of sensory physiology*, Seite 363-388, Springer-Verlag, Berlin.
- Henderson, D.; Bielefeld, E. C.; Harris, K. C. und Hu, B. H. (2006): The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss, *Ear Hear.* (Band 27), Nr. 1, Seite 1-19. URL: PM:16446561

- Hirose, K. und Liberman, M. C. (2003): Lateral wall histopathology and endocochlear potential in the noise-damaged mouse cochlea, *J.Assoc.Res.Otolaryngol.* (Band 4), Nr. 3, Seite 339-352. URL: PM:14690052
- Holt, A. G.; Asako, M.; Lomax, C. A.; MacDonald, J. W.; Tong, L.; Lomax, M. I. und Altschuler, R. A. (2005): Deafness-related plasticity in the inferior colliculus: gene expression profiling following removal of peripheral activity, *J.Neurochem.* (Band 93), Nr. 5, Seite 1069-1086. URL: PM:15934929
- House, J. W. und Brackmann, D. E. (1981): Tinnitus: surgical treatment, *Ciba Found.Symp.* (Band 85), Seite 204-216. URL: PM:6915835
- Hoy, R. R.; Nolen, T. G. und Casaday, G. C. (1985): Dendritic sprouting and compensatory synaptogenesis in an identified interneuron follow auditory deprivation in a cricket, *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* (Band 82), Nr. 22, Seite 7772-7776. URL: PM:3865195
- Hoya, N.; Okamoto, Y.; Kamiya, K.; Fujii, M. und Matsunaga, T. (2004): A novel animal model of acute cochlear mitochondrial dysfunction, *Neuroreport* (Band 15), Nr. 10, Seite 1597-1600. URL: PM:15232290
- Hu, B. H. (2007): Delayed mitochondrial dysfunction in apoptotic hair cells in chinchilla cochleae following exposure to impulse noise, *Apoptosis.* (Band 12), Nr. 6, Seite 1025-1036. URL: PM:17268771
- Hu, B. H.; Henderson, D. und Nicotera, T. M. (2002): Involvement of apoptosis in progression of cochlear lesion following exposure to intense noise, *Hear.Res.* (Band 166), Nr. 1-2, Seite 62-71. URL: PM:12062759
- Hu, B. H. und Zheng, G. L. (2008): Membrane disruption: an early event of hair cell apoptosis induced by exposure to intense noise, *Brain Res.* (Band 1239), Seite 107-118. URL: PM:18778691
- Hughes, P. E.; Alexi, T.; Walton, M.; Williams, C. E.; Dragunow, M.; Clark, R. G. und Gluckman, P. D. (1999): Activity and injury-dependent expression of inducible transcription factors, growth factors and apoptosis-related genes within the central nervous system, *Prog.Neurobiol.* (Band 57), Nr. 4, Seite 421-450. URL: PM:10080384
- Hutchins, J. B. und Barger, S. W. (1998): Why neurons die: cell death in the nervous system, *Anat.Rec.* (Band 253), Nr. 3, Seite 79-90. URL: PM:9700393
- Idrizbegovic, E.; Bogdanovic, N. und Canlon, B. (1999): Sound stimulation increases calcium-binding protein immunoreactivity in the inferior colliculus in mice, *Neurosci.Lett.* (Band 259), Nr. 1, Seite 49-52. URL: PM:10027553
- Idrizbegovic, E.; Bogdanovic, N. und Canlon, B. (1998): Modulating calbindin and parvalbumin immunoreactivity in the cochlear nucleus by moderate noise exposure in mice. . A quantitative study on the dorsal and posteroventral cochlear nucleus, *Brain Res.* (Band 800), Nr. 1, Seite 86-96. URL: PM:9685593

- Illing, R. B. (2001): Activity-dependent plasticity in the adult auditory brainstem, *Audiol.Neurotol.* (Band 6), Nr. 6, Seite 319-345. URL: PM:11847462
- Imig, T. J. und Durham, D. (2005): Effect of unilateral noise exposure on the tonotopic distribution of spontaneous activity in the cochlear nucleus and inferior colliculus in the cortically intact and decorticate rat, *J.Comp Neurol.* (Band 490), Nr. 4, Seite 391-413. URL: PM:16127711
- Imig, T. J. und Morel, A. (1985): Tonotopic organization in ventral nucleus of medial geniculate body in the cat, *J.Neurophysiol.* (Band 53), Nr. 1, Seite 309-340. URL: PM:3973661
- Irvine, D. R. (2007): Auditory cortical plasticity: does it provide evidence for cognitive processing in the auditory cortex?, *Hear.Res.* (Band 229), Nr. 1-2, Seite 158-170. URL: PM:17303356
- Irvine, D. R. (1992): Physiology of the auditory brainstem., Fay, R. R. und Popper, A. N., *The Mammalian auditory pathway: neurophysiology*, Seite 153-231, Springer-Verlag, New York.
- Irvine, D. R.; Fallon, J. B. und Kamke, M. R. (2006): Plasticity in the adult central auditory system., *Acoust.Aust.* (Band 34), Nr. 1, Seite 13-17. URL: PM:17572797
- Irvine, D. R.; Rajan, R. und Smith, S. (2003): Effects of restricted cochlear lesions in adult cats on the frequency organization of the inferior colliculus, *J.Comp Neurol.* (Band 467), Nr. 3, Seite 354-374. URL: PM:14608599
- Irvine, D. R. und Wright, B. A. (2005): Plasticity of spectral processing, *Int.Rev.Neurobiol.* (Band 70), Seite 435-472. URL: PM:16472642
- Itoh, K.; Sakata, M.; Watanabe, M.; Aikawa, Y. und Fujii, H. (2008): The entry of manganese ions into the brain is accelerated by the activation of N-methyl-D-aspartate receptors, *Neuroscience* (Band 154), Nr. 2, Seite 732-740. URL: PM:18495352
- Izquierdo, M. A.; Gutierrez-Conde, P. M.; Merchan, M. A. und Malmierca, M. S. (2008): Non-plastic reorganization of frequency coding in the inferior colliculus of the rat following noise-induced hearing loss, *Neuroscience* (Band 154), Nr. 1, Seite 355-369. URL: PM:18384972
- Jean-Baptiste, M. und Morest, D. K. (1975): Transneuronal changes of synaptic endings and nuclear chromatin in the trapezoid body following cochlear ablations in cats, *J.Comp Neurol.* (Band 162), Seite 111-134.
- Jerger, J.; Alford, B.; Lew, H.; Rivera, V. und Chmiel, R. (1995): Dichotic listening, event-related potentials, and interhemispheric transfer in the elderly, *Ear Hear.* (Band 16), Nr. 5, Seite 482-498. URL: PM:8654903
- Jeschke, M.; Lenz, D.; Budinger, E.; Herrmann, C. S. und Ohl, F. W. (2008): Gamma oscillations in gerbil auditory cortex during a target-discrimination task

reflect matches with short-term memory, Brain Res. (Band 1220), Seite 70-80.
URL: [PM:18053969](#)

Kaltenbach, J. A. (2006): The dorsal cochlear nucleus as a participant in the auditory, attentional and emotional components of tinnitus, Hear.Res. (Band 216-217), Seite 224-234. URL: [PM:16469461](#)

Kaltenbach, J. A.; Czaja, J. M. und Kaplan, C. R. (1992): Changes in the tonotopic map of the dorsal cochlear nucleus following induction of cochlear lesions by exposure to intense sound, Hear.Res. (Band 59), Nr. 2, Seite 213-223. URL: [PM:1618712](#)

Kaltenbach, J. A.; Godfrey, D. A.; Neumann, J. B.; McCaslin, D. L.; Afman, C. E. und Zhang, J. (1998): Changes in spontaneous neural activity in the dorsal cochlear nucleus following exposure to intense sound: relation to threshold shift, Hear.Res. (Band 124), Nr. 1-2, Seite 78-84. URL: [PM:9822904](#)

Kaltenbach, J. A.; Zhang, J. und Afman, C. E. (2000): Plasticity of spontaneous neural activity in the dorsal cochlear nucleus after intense sound exposure, Hear.Res. (Band 147), Nr. 1-2, Seite 282-292. URL: [PM:10962192](#)

Kaltenbach, J. A.; Zhang, J. und Finlayson, P. (2005): Tinnitus as a plastic phenomenon and its possible neural underpinnings in the dorsal cochlear nucleus, Hear.Res. (Band 206), Nr. 1-2, Seite 200-226. URL: [PM:16081009](#)

Kamke, M. R.; Brown, M. und Irvine, D. R. (2003): Plasticity in the tonotopic organization of the medial geniculate body in adult cats following restricted unilateral cochlear lesions, J.Comp Neurol. (Band 459), Nr. 4, Seite 355-367.
URL: [PM:12687704](#)

Kane, E. C. (1974): Patterns of degeneration in the caudal cochlear nucleus of the cat after cochlear ablation, Anat.Rec. (Band 179), Nr. 1, Seite 67-91. URL: [PM:4362490](#)

Kang, Y. S. und Gore, J. C. (1984): Studies of tissue NMR relaxation enhancement by manganese. Dose and time dependences, Invest Radiol. (Band 19), Nr. 5, Seite 399-407. URL: [PM:6511248](#)

Keuroghlian, A. S. und Knudsen, E. I. (2007): Adaptive auditory plasticity in developing and adult animals, Prog.Neurobiol. (Band 82), Nr. 3, Seite 109-121.
URL: [PM:17493738](#)

Kilgard, M. P. und Merzenich, M. M. (1998): Cortical map reorganization enabled by nucleus basalis activity, Science (Band 279), Nr. 5357, Seite 1714-1718. URL: [PM:9497289](#)

Kim, J.; Morest, D. K. und Bohne, B. A. (1997): Degeneration of axons in the brainstem of the chinchilla after auditory overstimulation, Hear.Res. (Band 103), Nr. 1-2, Seite 169-191. URL: [PM:9007583](#)

- Kim, J. J.; Gross, J.; Morest, D. K. und Potashner, S. J. (2004a): Quantitative study of degeneration and new growth of axons and synaptic endings in the chinchilla cochlear nucleus after acoustic overstimulation, *J.Neurosci.Res.* (Band 77), Nr. 6, Seite 829-842. URL: PM:15334601
- Kim, J. J.; Gross, J.; Potashner, S. J. und Morest, D. K. (2004c): Fine structure of long-term changes in the cochlear nucleus after acoustic overstimulation: chronic degeneration and new growth of synaptic endings, *J.Neurosci.Res.* (Band 77), Nr. 6, Seite 817-828. URL: PM:15334600
- Kim, J. J.; Gross, J.; Potashner, S. J. und Morest, D. K. (2004b): Fine structure of degeneration in the cochlear nucleus of the chinchilla after acoustic overstimulation, *J.Neurosci.Res.* (Band 77), Nr. 6, Seite 798-816. URL: PM:15334599
- Knudsen, E. I. (2004): Sensitive periods in the development of the brain and behavior, *J.Cogn Neurosci.* (Band 16), Nr. 8, Seite 1412-1425. URL: PM:15509387
- Kotak, V. C.; Fujisawa, S.; Lee, F. A.; Karthikeyan, O.; Aoki, C. und Sanes, D. H. (2005): Hearing loss raises excitability in the auditory cortex, *J.Neurosci.* (Band 25), Nr. 15, Seite 3908-3918. URL: PM:15829643
- Kraus, K. S.; Ding, D.; Zhou, Y. und Salvi, R. J. (2009): Central auditory plasticity after carboplatin-induced unilateral inner ear damage in the chinchilla: up-regulation of GAP-43 in the ventral cochlear nucleus, *Hear.Res.* (Band 255), Nr. 1-2, Seite 33-43. URL: PM:19435600
- Kujawa, S. G. und Liberman, M. C. (2009): Adding insult to injury: cochlear nerve degeneration after "temporary" noise-induced hearing loss, *J.Neurosci.* (Band 29), Nr. 45, Seite 14077-14085. URL: PM:19906956
- Landgrebe, M.; Langguth, B.; Rosengarth, K.; Braun, S.; Koch, A.; Kleinjung, T.; May, A.; De, Ridder D. und Hajak, G. (2009): Structural brain changes in tinnitus: grey matter decrease in auditory and non-auditory brain areas, *Neuroimage* (Band 46), Nr. 1, Seite 213-218. URL: PM:19413945
- Lauritzen, M. (2005): Reading vascular changes in brain imaging: is dendritic calcium the key?, *Nat.Rev.Neurosci.* (Band 6), Nr. 1, Seite 77-85. URL: PM:15611729
- Lee, J. H.; Silva, A. C.; Merkle, H. und Koretsky, A. P. (2005): Manganese-enhanced magnetic resonance imaging of mouse brain after systemic administration of MnCl₂: dose-dependent and temporal evolution of T1 contrast, *Magn Reson.Med.* (Band 53), Nr. 3, Seite 640-648. URL: PM:15723400
- Liberman, M. C. (1987): Chronic ultrastructural changes in acoustic trauma: serial-section reconstruction of stereocilia and cuticular plates, *Hear.Res.* (Band 26), Nr. 1, Seite 65-88. URL: PM:3558144

- Liberman, M. C. und Dodds, L. W. (1987): Acute ultrastructural changes in acoustic trauma: serial-section reconstruction of stereocilia and cuticular plates, *Hear.Res.* (Band 26), Nr. 1, Seite 45-64. URL: PM:3558143
- Liberman, M. C. und Kiang, N. Y. (1978): Acoustic trauma in cats. Cochlear pathology and auditory-nerve activity, *Acta Otolaryngol.Suppl* (Band 358), Seite 1-63. URL: PM:281107
- Limb, C. J. und Ryugo, D. K. (2001): Development of the endbulbs of held, Willott J.F., *Handbook of Mouse Auditory Research*, Seite 225-236, CRC Press, Boca Raton, Florida.
- Lin, Y. J. und Koretsky, A. P. (1997): Manganese ion enhances T1-weighted MRI during brain activation: an approach to direct imaging of brain function, *Magn Reson.Med.* (Band 38), Nr. 3, Seite 378-388. URL: PM:9339438
- Lurie, M. H. (1945): Acoustic Trauma of the Organ of Corti in the Guinea Pig, *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* (Band 41), Nr. 5, Seite 384-385. URL: ISI:A1945UY12900019
- Ma, W. L.; Hidaka, H. und May, B. J. (2006): Spontaneous activity in the inferior colliculus of CBA/J mice after manipulations that induce tinnitus, *Hear.Res.* (Band 212), Nr. 1-2, Seite 9-21. URL: PM:16307852
- Ma, W. L. und Young, E. D. (2006): Dorsal cochlear nucleus response properties following acoustic trauma: response maps and spontaneous activity, *Hear.Res.* (Band 216-217), Seite 176-188. URL: PM:16630701
- Margolis, R. H. (1993): Detection of hearing impairment with the acoustic stapedius reflex, *Ear Hear.* (Band 14), Nr. 1, Seite 3-10. URL: PM:8444335
- Markl, H. und Ehret, G. (1973): [Auditory threshold of the mouse (*Mus musculus*). A critical evaluation of methods for measuring auditory threshold in a mammal], *Z.Tierpsychol.* (Band 33), Nr. 3, Seite 274-286. URL: PM:4785203
- Mattson, M. P. (2007b): Calcium and neurodegeneration, *Aging Cell* (Band 6), Nr. 3, Seite 337-350. URL: PM:17328689
- Mattson, M. P. (2007a): Mitochondrial regulation of neuronal plasticity, *Neurochem.Res.* (Band 32), Nr. 4-5, Seite 707-715. URL: PM:17024568
- Mazelova, J.; Popelar, J. und Syka, J. (2003): Auditory function in presbycusis: peripheral vs. central changes, *Exp.Gerontol.* (Band 38), Nr. 1-2, Seite 87-94. URL: PM:12543265
- McAllister, A. K.; Katz, L. C. und Lo, D. C. (1999): Neurotrophins and synaptic plasticity, *Annu.Rev.Neurosci.* (Band 22), Seite 295-318. URL: PM:10202541
- Møller, A. R. (1969): Unit responses in the cochlear nucleus of the rat to sweep tones, *Acta Physiol Scand.* (Band 76), Nr. 4, Seite 503-512. URL: PM:5344910

Møller, A. R. (1977): Frequency selectivity of single auditory-nerve fibers in response to broadband noise stimuli, *J.Acoust.Soc.Am.* (Band 62), Nr. 1, Seite 135-142. URL: PM:893812

Møller, A. R. (1983): *Auditory physiology*, Academic Press, New York.

Møller, A. R. (2006): *Hearing. Anatomy, Physiology and Disorders of the Auditory System.*, 2nd. Auflage, Elsevier Science & Technology, Oxford, UK.

Møller, A. R.; Møller, M. B. und Yokota, M. (1992): Some Forms of Tinnitus May Involve the Extralemniscal Auditory Pathway, *Laryngoscope* (Band 102), Nr. 10, Seite 1165-1171. URL: ISI:A1992JT18500012

Møller, A. R. und Rollins, P. R. (2002): The non-classical auditory pathways are involved in hearing in children but not in adults, *Neuroscience Letters* (Band 319), Nr. 1, Seite 41-44. URL: ISI:000173728800011

Moore, J. K. (1987): The human auditory brain stem: a comparative view, *Hear.Res.* (Band 29), Nr. 1, Seite 1-32. URL: PM:3654394

Mossop, J. E.; Wilson, M. J.; Caspary, D. M. und Moore, D. R. (2000): Down-regulation of inhibition following unilateral deafening, *Hear.Res.* (Band 147), Nr. 1-2, Seite 183-187. URL: PM:10962184

Mulders, W. H. und Robertson, D. (2009): Hyperactivity in the auditory midbrain after acoustic trauma: dependence on cochlear activity, *Neuroscience* (Band 164), Nr. 2, Seite 733-746. URL: PM:19699277

Nakashima, T.; Naganawa, S.; Sone, M.; Tominaga, M.; Hayashi, H.; Yamamoto, H.; Liu, X. und Nuttall, A. L. (2003): Disorders of cochlear blood flow, *Brain Res.Brain Res.Rev.* (Band 43), Nr. 1, Seite 17-28. URL: PM:14499459

Narita, K.; Kawasaki, F. und Kita, H. (1990): Mn and Mg influxes through Ca channels of motor nerve terminals are prevented by verapamil in frogs, *Brain Res.* (Band 510), Nr. 2, Seite 289-295. URL: PM:2158851

Nelson, P. G. und Erulkar, S. D. (1963): Synaptic mechanisms of excitation and inhibition in the central auditory pathway, *J.Neurophysiol.* (Band 26), Seite 908-923. URL: PM:14084166

Nelson, S. B. und Turrigiano, G. G. (2008): Strength through diversity, *Neuron* (Band 60), Nr. 3, Seite 477-482. URL: PM:18995822

Nordmann, A. S.; Bohne, B. A. und Harding, G. W. (2000): Histopathological differences between temporary and permanent threshold shift, *Hear.Res.* (Band 139), Nr. 1-2, Seite 13-30. URL: PM:10601709

Norena, A. J. und Eggermont, J. J. (2003): Changes in spontaneous neural activity immediately after an acoustic trauma: implications for neural correlates of tinnitus, *Hear.Res.* (Band 183), Nr. 1-2, Seite 137-153. URL: PM:13679145

- Norena, A. J.; Tomita, M. und Eggermont, J. J. (2003): Neural changes in cat auditory cortex after a transient pure-tone trauma, *J.Neurophysiol.* (Band 90), Nr. 4, Seite 2387-2401. URL: PM:12773493
- Nuttall, A. L. (1999): Sound-Induced Cochlear Ischemia/Hypoxia as a Mechanism of Hearing Loss, *Noise.Health* (Band 2), Nr. 5, Seite 17-32. URL: PM:12689482
- Ota, C. Y. und Kimura, R. S. (1980): Ultrastructural study of the human spiral ganglion, *Acta Otolaryngol.* (Band 89), Nr. 1-2, Seite 53-62. URL: PM:7405577
- Pandya, D. N. und Yeterian, E. H. (1984): Proposed neural circuitry for spatial memory in the primate brain, *Neuropsychologia* (Band 22), Nr. 2, Seite 109-122. URL: PM:6374496
- Patuzzi, R. (2002): Non-linear aspects of outer hair cell transduction and the temporary threshold shifts after acoustic trauma, *Audiol.Neurotol.* (Band 7), Nr. 1, Seite 17-20. URL: PM:11914520
- Pautler, R. G. (2006): Biological applications of manganese-enhanced magnetic resonance imaging, *Methods Mol.Med.* (Band 124), Seite 365-386. URL: PM:16506430
- Paxinos, G. und Franklin, K. B. J (2001): *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates*, Elsevier Science & Technology, Oxford, UK.
- Popelar, J.; Erre, J. P.; Aran, J. M. und Cazals, Y. (1994): Plastic changes in ipsi-contralateral differences of auditory cortex and inferior colliculus evoked potentials after injury to one ear in the adult guinea pig, *Hear.Res.* (Band 72), Nr. 1-2, Seite 125-134. URL: PM:8150729
- Potashner, S. J.; Suneja, S. K. und Benson, C. G. (1997): Regulation of D-aspartate release and uptake in adult brain stem auditory nuclei after unilateral middle ear ossicle removal and cochlear ablation, *Exp.Neurol.* (Band 148), Nr. 1, Seite 222-235. URL: PM:9398464
- Prazma, J.; Carrasco, V. N.; Butler, B.; Waters, G.; Anderson, T. und Pillsbury, H. C. (1990): Cochlear microcirculation in young and old gerbils, *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.* (Band 116), Nr. 8, Seite 932-936. URL: PM:2378721
- Puel, J. L.; Ruel, J.; Gervais, d'Aldin C. und Pujol, R. (1998): Excitotoxicity and repair of cochlear synapses after noise-trauma induced hearing loss, *Neuroreport* (Band 9), Nr. 9, Seite 2109-2114. URL: PM:9674603
- Pujol, R. und Puel, J. L. (1999): Excitotoxicity, synaptic repair, and functional recovery in the mammalian cochlea: a review of recent findings, *Ann.N.Y Acad.Sci.* (Band 884), Seite 249-254. URL: PM:10842598
- Rajan, R. und Irvine, D. R. (1998): Absence of plasticity of the frequency map in dorsal cochlear nucleus of adult cats after unilateral partial cochlear lesions, *J.Comp Neurol.* (Band 399), Nr. 1, Seite 35-46. URL: PM:9725699

- Rajan, R.; Irvine, D. R.; Wise, L. Z. und Heil, P. (1993): Effect of unilateral partial cochlear lesions in adult cats on the representation of lesioned and unlesioned cochleas in primary auditory cortex, *J.Comp Neurol.* (Band 338), Nr. 1, Seite 17-49. URL: PM:8300898
- Redies, H. und Brandner, S. (1991): Functional organization of the auditory thalamus in the guinea pig, *Exp.Brain Res.* (Band 86), Nr. 2, Seite 384-392. URL: PM:1756813
- Rhode, W. S. und Greenberg, S. (1992): Physiology of the cochlear nuclei., Fay, R. R. und Popper, A. N., *The Mammalian auditory pathway: neurophysiology* , Seite 94-152, Springer-Verlag, New York.
- Robertson, D. (1983): Functional significance of dendritic swelling after loud sounds in the guinea pig cochlea, *Hear.Res.* (Band 9), Nr. 3, Seite 263-278. URL: PM:6841283
- Rockel, A. J. und Jones, E. G. (1973): The neuronal organization of the inferior colliculus of the adult cat. I. The central nucleus, *J.Comp Neurol.* (Band 147), Nr. 1, Seite 11-60. URL: PM:4682181
- ROSE, J. E.; GALAMBOS, R. und HUGHES, J. R. (1959): Microelectrode Studies of the Cochlear Nuclei of the Cat, *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* (Band 104), Nr. 5, Seite 211-251. URL: ISI:A1959XE87200001
- Rouiller, E. M. (1997): Functional organization in the auditory system, Ehret, G. und Romand, R., *The central auditory system* , Seite 3-96, Oxford University Press, New York.
- Rubio, M. E. (2006): Redistribution of synaptic AMPA receptors at glutamatergic synapses in the dorsal cochlear nucleus as an early response to cochlear ablation in rats, *Hear.Res.* (Band 216-217), Seite 154-167. URL: PM:16644159
- Ruel, J.; Wang, J.; Rebillard, G.; Eybalin, M.; Lloyd, R.; Pujol, R. und Puel, J. L. (2007): Physiology, pharmacology and plasticity at the inner hair cell synaptic complex, *Hear.Res.* (Band 227), Nr. 1-2, Seite 19-27. URL: PM:17079104
- Ryan, A. F.; Axelsson, G. A. und Woolf, N. K. (1992): Central auditory metabolic activity induced by intense noise exposure, *Hear.Res.* (Band 61), Nr. 1-2, Seite 24-30. URL: PM:1326506
- Ryugo, D. K. (1992): The auditory nerve: Peripheral innervation, cell body morphology, and central projections, Webster, D. B.; Popper, A. N. und Fay, R. R., *The mammalian auditory pathway: neuroanatomy* , Springer-Verlag, New York.
- Sachs, M. B. und Kiang, N. Y. (1968): Two-tone inhibition in auditory-nerve fibers, *J.Acoust.Soc.Am.* (Band 43), Nr. 5, Seite 1120-1128. URL: PM:5648103
- Salinska, E.; Danysz, W. und Lazarewicz, J. W. (2005): The role of excitotoxicity in neurodegeneration, *Folia Neuropathol.* (Band 43), Nr. 4, Seite 322-339. URL: PM:16416396

- Salvi, R. J.; Saunders, S. S.; Gratton, M. A.; Arehole, S. und Powers, N. (1990): Enhanced evoked response amplitudes in the inferior colliculus of the chinchilla following acoustic trauma, *Hear.Res.* (Band 50), Nr. 1-2, Seite 245-257. URL: PM:2076976
- Salvi, R. J.; Wang, J. und Ding, D. (2000): Auditory plasticity and hyperactivity following cochlear damage, *Hear.Res.* (Band 147), Nr. 1-2, Seite 261-274. URL: PM:10962190
- Saunders, J. C.; Dear, S. P. und Schneider, M. E. (1985): The anatomical consequences of acoustic injury: A review and tutorial, *J.Acoust.Soc.Am.* (Band 78), Nr. 3, Seite 833-860. URL: PM:4040933
- Schaette, R. und Kempster, R. (2006): Development of tinnitus-related neuronal hyperactivity through homeostatic plasticity after hearing loss: a computational model, *Eur.J.Neurosci.* (Band 23), Nr. 11, Seite 3124-3138. URL: PM:16820003
- Schaette, R. und Kempster, R. (2008): Development of hyperactivity after hearing loss in a computational model of the dorsal cochlear nucleus depends on neuron response type, *Hear.Res.* (Band 240), Nr. 1-2, Seite 57-72. URL: PM:18396381
- Scheibe, F.; Haupt, H. und Ludwig, C. (1993): Intensity-related changes in cochlear blood flow in the guinea pig during and following acoustic exposure, *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* (Band 250), Nr. 5, Seite 281-285. URL: PM:8217130
- Scheibe, F.; Haupt, H. und Ludwig, C. (1992): Intensity-dependent changes in oxygenation of cochlear perilymph during acoustic exposure, *Hear.Res.* (Band 63), Nr. 1-2, Seite 19-25. URL: PM:1464569
- Schuknecht, H. F. und Gacek, M. R. (1993): Cochlear pathology in presbycusis, *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* (Band 102), Nr. 1 Pt 2, Seite 1-16. URL: PM:8420477
- Seidman, M. D.; Quirk, W. S. und Shirwany, N. A. (1999): Mechanisms of alterations in the microcirculation of the cochlea, *Ann.N.Y Acad.Sci.* (Band 884), Seite 226-232. URL: PM:10842596
- Seki, S. und Eggermont, J. J. (2003): Changes in spontaneous firing rate and neural synchrony in cat primary auditory cortex after localized tone-induced hearing loss, *Hear.Res.* (Band 180), Nr. 1-2, Seite 28-38. URL: PM:12782350
- Seluakumaran, K.; Mulders, W. H. und Robertson, D. (2008): Unmasking effects of olivocochlear efferent activation on responses of inferior colliculus neurons, *Hear.Res.* (Band 243), Nr. 1-2, Seite 35-46. URL: PM:18573627
- Serrano, F. und Klann, E. (2004): Reactive oxygen species and synaptic plasticity in the aging hippocampus, *Ageing Res.Rev.* (Band 3), Nr. 4, Seite 431-443. URL: PM:15541710
- Sha, S. H.; Chen, F. Q. und Schacht, J. (2009): Activation of cell death pathways in the inner ear of the aging CBA/J mouse, *Hear.Res.* (Band 254), Nr. 1-2, Seite 92-99. URL: PM:19422898

- Shore, S. E.; Godfrey, D. A.; Helfert, R. H.; Altschuler, R. A. und Bledsoe, S. C., Jr. (1992): Connections between the cochlear nuclei in guinea pig, *Hear.Res.* (Band 62), Nr. 1, Seite 16-26. URL: PM:1385377
- Shore, S. E.; Koehler, S.; Oldakowski, M.; Hughes, L. F. und Syed, S. (2008): Dorsal cochlear nucleus responses to somatosensory stimulation are enhanced after noise-induced hearing loss, *Eur.J.Neurosci.* (Band 27), Nr. 1, Seite 155-168. URL: PM:18184319
- Shukakidze, A.; Lazriev, I. und Mitagvariya, N. (2003): Behavioral impairments in acute and chronic manganese poisoning in white rats, *Neurosci.Behav.Physiol* (Band 33), Nr. 3, Seite 263-267. URL: PM:12762593
- Silva, A. C. und Bock, N. A. (2008): Manganese-enhanced MRI: an exceptional tool in translational neuroimaging, *Schizophr.Bull.* (Band 34), Nr. 4, Seite 595-604. URL: PM:18550591
- Silva, A. C.; Lee, J. H.; Aoki, I. und Koretsky, A. P. (2004): Manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI): methodological and practical considerations, *NMR Biomed.* (Band 17), Nr. 8, Seite 532-543. URL: PM:15617052
- Smith, P. H. und Spirou, G. A. (2002): From the Cochlea to the Cortex and back., Oertel, D. Popper A. N. und Fay, R. R., *Integrative Functions in the Mammalian Auditory Pathway*, Seite 6-71, Springer, New York.
- Spoendlin, H. und Schrott, A. (1989): Analysis of the human auditory nerve, *Hear.Res.* (Band 43), Nr. 1, Seite 25-38. URL: PM:2613564
- Stadtman, E. R. (2001): Protein oxidation in aging and age-related diseases, *Ann.N.Y Acad.Sci.* (Band 928), Seite 22-38. URL: PM:11795513
- Suga, N. (2008): Role of corticofugal feedback in hearing, *J.Comp Physiol A Neuroethol.Sens.Neural Behav.Physiol* (Band 194), Nr. 2, Seite 169-183. URL: PM:18228080
- Suga, N. (1995): Sharpening of frequency tuning by inhibition in the central auditory system: tribute to Yasuji Katsuki, *Neurosci.Res.* (Band 21), Nr. 4, Seite 287-299. URL: PM:7777219
- Suga, N. und Ma, X. (2003): Multiparametric corticofugal modulation and plasticity in the auditory system, *Nat.Rev.Neurosci.* (Band 4), Nr. 10, Seite 783-794. URL: PM:14523378
- Suga, N.; Xiao, Z.; Ma, X. und Ji, W. (2002): Plasticity and corticofugal modulation for hearing in adult animals, *Neuron* (Band 36), Nr. 1, Seite 9-18. URL: PM:12367501
- Sumner, C. J.; Scholes, C. und Snyder, R. L. (2008): Retuning of Inferior Colliculus Neurons Following Spiral Ganglion Lesions: A Single-Neuron Model of Converging Inputs, *J.Assoc.Res.Otolaryngol.* URL: PM:18958527

- Sumner, C. J.; Tucci, D. L. und Shore, S. E. (2005): Responses of ventral cochlear nucleus neurons to contralateral sound after conductive hearing loss, *J.Neurophysiol.* (Band 94), Nr. 6, Seite 4234-4243. URL: PM:16093339
- Sunami, K.; Yamane, H.; Nakagawa, T.; Takayama, M. und Konishi, K. (1999): Glutamate toxicity induced degeneration of outer hair cells with a temporal increase of nitric oxide production in the guinea pig cochlea, *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* (Band 256), Nr. 7, Seite 323-329. URL: PM:10473823
- Suneja, S. K.; Benson, C. G. und Potashner, S. J. (1998a): Glycine receptors in adult guinea pig brain stem auditory nuclei: regulation after unilateral cochlear ablation, *Exp.Neurol.* (Band 154), Nr. 2, Seite 473-488. URL: PM:9878183
- Suneja, S. K. und Potashner, S. J. (2002): TrkB levels in the cochlear nucleus after unilateral cochlear ablation: correlations with post-lesion plasticity, *Brain Res.* (Band 957), Nr. 2, Seite 366-368. URL: PM:12445980
- Suneja, S. K.; Potashner, S. J. und Benson, C. G. (2000): AMPA receptor binding in adult guinea pig brain stem auditory nuclei after unilateral cochlear ablation, *Exp.Neurol.* (Band 165), Nr. 2, Seite 355-369. URL: PM:10993695
- Suneja, S. K.; Potashner, S. J. und Benson, C. G. (1998b): Plastic changes in glycine and GABA release and uptake in adult brain stem auditory nuclei after unilateral middle ear ossicle removal and cochlear ablation, *Exp.Neurol.* (Band 151), Nr. 2, Seite 273-288. URL: PM:9628763
- Suneja, S. K.; Yan, L. und Potashner, S. J. (2005): Regulation of NT-3 and BDNF levels in guinea pig auditory brain stem nuclei after unilateral cochlear ablation, *J.Neurosci.Res.* (Band 80), Nr. 3, Seite 381-390. URL: PM:15795930
- Syka, J. und Rybalko, N. (2000): Threshold shifts and enhancement of cortical evoked responses after noise exposure in rats, *Hear.Res.* (Band 139), Nr. 1-2, Seite 59-68. URL: PM:10601713
- Takeda, A. (2003): Manganese action in brain function, *Brain Res.Brain Res.Rev.* (Band 41), Nr. 1, Seite 79-87. URL: PM:12505649
- Thalmann, R.; Miyoshi, T.; Kusakari, J. und Ise, I. (1975): Normal and abnormal energy metabolism of the inner ear, *Otolaryngol.Clin.North Am.* (Band 8), Nr. 2, Seite 313-333. URL: PM:168542
- Tritsch, N. X.; Yi, E.; Gale, J. E.; Glowatzki, E. und Bergles, D. E. (2007): The origin of spontaneous activity in the developing auditory system, *Nature* (Band 450), Nr. 7166, Seite 50-55. URL: PM:17972875
- Tsuprun, V.; Schachern, P. A.; Cureoglu, S. und Paparella, M. (2003): Structure of the stereocilia side links and morphology of auditory hair bundle in relation to noise exposure in the chinchilla, *J.Neurocytol.* (Band 32), Nr. 9, Seite 1117-1128. URL: PM:15044843

Turrigiano, G. G. (1999): Homeostatic plasticity in neuronal networks: the more things change, the more they stay the same, *Trends Neurosci.* (Band 22), Nr. 5, Seite 221-227. URL: PM:10322495

Turrigiano, G. G.; Leslie, K. R.; Desai, N. S.; Rutherford, L. C. und Nelson, S. B. (1998): Activity-dependent scaling of quantal amplitude in neocortical neurons, *Nature* (Band 391), Nr. 6670, Seite 892-896. URL: PM:9495341

Vale, C.; Juiz, J. M.; Moore, D. R. und Sanes, D. H. (2004): Unilateral cochlear ablation produces greater loss of inhibition in the contralateral inferior colliculus, *Eur.J.Neurosci.* (Band 20), Nr. 8, Seite 2133-2140. URL: PM:15450092

Vale, C. und Sanes, D. H. (2002): The effect of bilateral deafness on excitatory and inhibitory synaptic strength in the inferior colliculus, *Eur.J.Neurosci.* (Band 16), Nr. 12, Seite 2394-2404. URL: PM:12492434

Vale, C. und Sanes, D. H. (2000): Afferent regulation of inhibitory synaptic transmission in the developing auditory midbrain, *J.Neurosci.* (Band 20), Nr. 5, Seite 1912-1921. URL: PM:10684892

Vogliss, G. und Tavernarakis, N. (2006): The role of synaptic ion channels in synaptic plasticity, *EMBO Rep.* (Band 7), Nr. 11, Seite 1104-1110. URL: PM:17077866

Wagner, W.; Heppelmann, G.; Kuehn, M.; Tisch, M.; Vonthein, R. und Zenner, H. P. (2005): Olivocochlear activity and temporary threshold shift-susceptibility in humans, *Laryngoscope* (Band 115), Nr. 11, Seite 2021-2028. URL: ISI:000233839600022

Wallhauser-Franke, E.; Mahlke, C.; Oliva, R.; Braun, S.; Wenz, G. und Langner, G. (2003): Expression of c-fos in auditory and non-auditory brain regions of the gerbil after manipulations that induce tinnitus, *Exp.Brain Res.* (Band 153), Nr. 4, Seite 649-654. URL: PM:14508632

Wang, H.; Brozoski, T. J.; Turner, J. G.; Ling, L.; Parrish, J. L.; Hughes, L. F. und Caspary, D. M. (2009): Plasticity at glycinergic synapses in dorsal cochlear nucleus of rats with behavioral evidence of tinnitus, *Neuroscience* (Band 164), Nr. 2, Seite 747-759. URL: PM:19699270

Wang, J.; Salvi, R. J. und Powers, N. (1996): Plasticity of response properties of inferior colliculus neurons following acute cochlear damage, *J.Neurophysiol.* (Band 75), Nr. 1, Seite 171-183. URL: PM:8822550

Warr, W. B. (1992): Organization of olivocochlear systems in mammals, Webster, D. B.; Popper, A. N. und Fay, R. R., *The mammalian auditory pathway: neuroanatomy*, Springer-Verlag, New York.

Warren, E. H. und Liberman, M. C. (1989): Effects of contralateral sound on auditory-nerve responses. I. Contributions of cochlear efferents, *Hear.Res.* (Band 37), Nr. 2, Seite 89-104. URL: PM:2914811

Watanabe, T.; Frahm, J. und Michaelis, T. (2008): Manganese-enhanced MRI of the mouse auditory pathway, *Magn Reson.Med.* (Band 60), Nr. 1, Seite 210-212. URL: PM:18581385

Watanabe, T.; Natt, O.; Boretius, S.; Frahm, J. und Michaelis, T. (2002): In vivo 3D MRI staining of mouse brain after subcutaneous application of MnCl₂, *Magn Reson.Med.* (Band 48), Nr. 5, Seite 852-859. URL: PM:12418000

Winer, J. A. (1992): The functional architecture of the medial geniculate body and the primary auditory cortex, Webster, D. B.; Popper, A. N. und Fay, R. R., *The mammalian auditory pathway: neuroanatomy*, Seite 222-409, Springer-Verlag, New York.

Winer, J. A.; Chernock, M. L.; Larue, D. T. und Cheung, S. W. (2002): Descending projections to the inferior colliculus from the posterior thalamus and the auditory cortex in rat, cat, and monkey, *Hear.Res.* (Band 168), Nr. 1-2, Seite 181-195. URL: PM:12117520

Winer, J. A.; Diehl, J. J. und Larue, D. T. (2001): Projections of auditory cortex to the medial geniculate body of the cat, *J.Comp Neurol.* (Band 430), Nr. 1, Seite 27-55. URL: PM:11135244

Winer, J. A.; Kelly, J. B. und Larue, D. T. (1999a): Neural architecture of the rat medial geniculate body, *Hear.Res.* (Band 130), Nr. 1-2, Seite 19-41. URL: PM:10320097

Winer, J. A.; Larue, D. T.; Diehl, J. J. und Hefti, B. J. (1998): Auditory cortical projections to the cat inferior colliculus, *J.Comp Neurol.* (Band 400), Nr. 2, Seite 147-174. URL: PM:9766397

Winer, J. A. und Prieto, J. J. (2001): Layer V in cat primary auditory cortex (AI): cellular architecture and identification of projection neurons, *J.Comp Neurol.* (Band 434), Nr. 4, Seite 379-412. URL: PM:11343289

Winer, J. A.; Sally, S. L.; Larue, D. T. und Kelly, J. B. (1999b): Origins of medial geniculate body projections to physiologically defined zones of rat primary auditory cortex, *Hear.Res.* (Band 130), Nr. 1-2, Seite 42-61. URL: PM:10320098

Winguth, S. D. und Winer, J. A. (1986): Corticocortical connections of cat primary auditory cortex (AI): laminar organization and identification of supragranular neurons projecting to area AII, *J.Comp Neurol.* (Band 248), Nr. 1, Seite 36-56. URL: PM:3722452

Xu, J.; He, L. und Wu, L. G. (2007): Role of Ca(2+) channels in short-term synaptic plasticity, *Curr.Opin.Neurobiol.* (Band 17), Nr. 3, Seite 352-359. URL: PM:17466513

Yamane, H.; Nakai, Y.; Takayama, M.; Iguchi, H.; Nakagawa, T. und Kojima, A. (1995a): Appearance of free radicals in the guinea pig inner ear after noise-induced acoustic trauma, *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* (Band 252), Nr. 8, Seite 504-508. URL: PM:8719596

- Yamane, H.; Nakai, Y.; Takayama, M.; Konishi, K.; Iguchi, H.; Nakagawa, T.; Shibata, S.; Kato, A.; Sunami, K. und Kawakatsu, C. (1995b): The emergence of free radicals after acoustic trauma and strial blood flow, *Acta Otolaryngol.Suppl* (Band 519), Seite 87-92. URL: PM:7610900
- Yamashita, D.; Jiang, H. Y.; Schacht, J. und Miller, J. M. (2004): Delayed production of free radicals following noise exposure, *Brain Res.* (Band 1019), Nr. 1-2, Seite 201-209. URL: PM:15306254
- Yan, L.; Suneja, S. K. und Potashner, S. J. (2007): Protein kinases regulate glycine receptor binding in brain stem auditory nuclei after unilateral cochlear ablation, *Brain Res.* (Band 1135), Nr. 1, Seite 102-106. URL: PM:17196941
- Yang, W. P.; Henderson, D.; Hu, B. H. und Nicotera, T. M. (2004): Quantitative analysis of apoptotic and necrotic outer hair cells after exposure to different levels of continuous noise, *Hearing Research* (Band 196), Nr. 1-2, Seite 69-76. URL: ISI:000224608700010
- Yin, S. K.; Feng, Y. M.; Chen, Z. N. und Wang, J. (2008): The effect of noise-induced sloping high-frequency hearing loss on the gap-response in the inferior colliculus and auditory cortex of guinea pigs, *Hear.Res.* (Band 239), Nr. 1-2, Seite 126-140. URL: PM:18348901
- Young, E. D. und Davis, K. A. (2001): Circuitry and function of the dorsal cochlear nucleus, Oertel, D. Popper A. N. und Fay, R. R., *Integrative Functions in the Mammalian Auditory Pathway*, Seite 160-206, Springer, New York.
- Yu, S. P.; Canzoniero, L. M. und Choi, D. W. (2001): Ion homeostasis and apoptosis, *Curr.Opin.Cell Biol.* (Band 13), Nr. 4, Seite 405-411. URL: PM:11454444
- Yu, X.; Wadghiri, Y. Z.; Sanes, D. H. und Turnbull, D. H. (2005): In vivo auditory brain mapping in mice with Mn-enhanced MRI, *Nat.Neurosci.* (Band 8), Nr. 7, Seite 961-968. URL: PM:15924136
- Zeng, C.; Nannapaneni, N.; Zhou, J.; Hughes, L. F. und Shore, S. (2009): Cochlear damage changes the distribution of vesicular glutamate transporters associated with auditory and nonauditory inputs to the cochlear nucleus, *J.Neurosci.* (Band 29), Nr. 13, Seite 4210-4217. URL: PM:19339615
- Zhang, J. S. und Kaltenbach, J. A. (1998): Increases in spontaneous activity in the dorsal cochlear nucleus of the rat following exposure to high-intensity sound, *Neurosci.Lett.* (Band 250), Nr. 3, Seite 197-200. URL: PM:9708866
- Zhang, J. S.; Kaltenbach, J. A.; Godfrey, D. A. und Wang, J. (2006): Origin of hyperactivity in the hamster dorsal cochlear nucleus following intense sound exposure, *J.Neurosci.Res.* (Band 84), Nr. 4, Seite 819-831. URL: PM:16862546
- Zhang, J. S.; Kaltenbach, J. A.; Wang, J. und Bronchti, G. (2003): Changes in [14C]-2-deoxyglucose uptake in the auditory pathway of hamsters previously

exposed to intense sound, Hear.Res. (Band 185), Nr. 1-2, Seite 13-21. URL:
PM:14599688

Zheng, X. und Voigt, H. F. (2006a): A modeling study of notch noise responses of type III units in the gerbil dorsal cochlear nucleus, Ann.Biomed.Eng (Band 34), Nr. 12, Seite 1935-1946. URL: PM:17228405

Zheng, X. und Voigt, H. F. (2006b): Computational model of response maps in the dorsal cochlear nucleus, Biol.Cybern. (Band 95), Nr. 3, Seite 233-242. URL:
PM:16835768

Danksagung

Ich möchte mich bei allen Personen bedanken, ohne deren Hilfe diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Zuerst gilt mein Dank Dr. Dietmar Basta, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Betreuung durchzuführen und auf dessen Unterstützung im theoretischen sowie praktischen Bereich immer Verlass war. Weiterhin möchte ich mich bei Dr. Barbara Tzschentke für die Betreuung und die Möglichkeit, in ihrer Arbeitsgruppe mitzuarbeiten, bedanken. Ein Dank gilt Prof. Dr. Arne Ernst, der durch seine Unterstützung die Durchführung dieser Projekte möglich gemacht hat.

Ein ganz besonderes Dankeschön geht an Romy Götze für die freundschaftliche und erfolgreiche Zusammenarbeit während und zwischen den Experimenten in den letzten drei Jahren.

Ich möchte Dr. Oliver Janke für seine theoretische und praktische Hilfe in tierärztlichen Fragen danken. Für die sorgsame Betreuung der Versuchstiere bedanke ich mich bei Susanne Grübel und Indra Wrobel.

Bei Susanne Müller vom Neurowissenschaftlichen Forschungszentrum der Charité möchte ich mich für die technische Durchführung der MRT-Messungen bedanken. Für die technische Hilfe bei der Aufbereitung der histologischen Präparate bedanke ich mich bei den Mitarbeitern des Instituts für Pathologie am Unfallkrankenhaus Berlin. Für ihre Unterstützung möchte ich mich ebenfalls bei Renate Mbacke und Ines Drescher bedanken.

Nicht zuletzt gilt mein Dank natürlich auch der gesamten AG Perinatale Anpassung für die nette und inspirierende Arbeitsatmosphäre.

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Moritz Gröschel, die Dissertation selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfen und Hilfsmittel angefertigt zu haben. Ich habe mich anderweitig nicht um einen Doktorgrad beworben und besitze einen entsprechenden Doktorgrad nicht. Ich erkläre die Kenntnisnahme der dem Verfahren zugrunde liegenden Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät I der Humboldt-Universität zu Berlin vom 01. September 2005.

Berlin, Oktober 2009

Publikationsliste

D. Lühr, M. Gröschel: *Das Vorkommen der Rauchschnalbe Hirundo rustica im Norden Bielefelds und dessen Zusammenhang mit verschiedenen Umweltfaktoren*. Vogelwarte 44, 2006: 229–232.

Poster: M. Gröschel, S. Müller, R. Götze, B. Tzschentke, R. Klingebiel, A. Ernst and D. Basta: *Temporary or Permanent Hearing Loss is Accompanied by Different Neuroplastic Changes within the Central Auditory Pathway*.

32st MidWinter Meeting of the Association for Research in Otolaryngology (ARO) 2009, Baltimore, Maryland, USA

Poster: D. Basta, R. Götze, S. Müller, M. Gröschel, A. Ernst: *Increased Synaptic Activity Within Central Auditor and Non-Auditory Structures Upon Systemic Salicylate Application*.

32st MidWinter Meeting of the Association for Research in Otolaryngology (ARO) 2009, Baltimore, Maryland, USA

Poster: M. Gröschel, S. Müller, R. Götze, B. Tzschentke, R. Klingebiel, A. Ernst and D. Basta: *Neuroplasticity after Temporary or Permanent Hearing Loss within Different Subcortical Auditory Structures*.

5th International Ph.D. Symposium Berlin Brain Days 2008, Berlin, Germany

Poster: M. Gröschel, S. Müller, R. Götze, C. Bauknecht, R. Klingebiel, A. Ernst and D. Basta: *Different neural activity in the central auditory pathway induced by temporary or permanent hearing loss – a Mn-enhanced MRI (MEMRI) study*.

6th FENS Forum of European Neuroscience 2008, Geneva, Switzerland

Poster: M. Gröschel, S. Müller, R. Götze, C. Bauknecht, R. Klingebiel, A. Ernst and D. Basta: *Acute and long-term effects of noise exposure on the ascending auditory pathway evaluated with manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI)*.

Berlin Neuroscience Forum 2008, Berlin, Germany

Poster: D. Basta, M. Gröschel, S. Müller, R. Götze, R. Klingebiel and A. Ernst: *Effects of acute noise exposure on synaptic activity in the central auditory pathway - A manganese-enhanced MRI study*.

31st MidWinter Meeting of the Association for Research in Otolaryngology (ARO) 2008, Phoenix, Arizona, USA

Poster: M. Gröschel, J. Voß and H.-J. Bischof: *Neuronal responses of the nucleus of the basal optic root (nBOR) and visually elicited head nystagmus during horizontal optokinetic stimulation in the zebra finch (Taeniopygia guttata castanotis)*.

7th Meeting of the German Neuroscience Society 2007, Göttingen, Germany

Berlin, Oktober 2009